



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

PLANEAMENTO DE UM ESTUDO DA XEROSTOMIA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E POLIMEDICADOS COM APLICAÇÃO DE UM ESTIMULADOR SALIVAR

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Pereira Alegrias
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**PLANEAMENTO DE UM ESTUDO DA XEROSTOMIA EM
INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E POLIMEDICADOS COM
APLICAÇÃO DE UM ESTIMULADOR SALIVAR**

Trabalho submetido por
Pedro Miguel Pereira alegrias
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Cecília Rozan

e coorientado por
Mestre André Peixoto

outubro de 2019

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Doutora Cecília Rozan e ao Mestre André Peixoto por toda a paciência, ajuda, dedicação e profissionalismo na orientação, que me prestaram ao longo deste projeto.

Aos meus pais, por todo o apoio e força que me deram ao longo destes últimos cinco anos, pois só assim este sonho se tornou possível.

Aos meus avós, por todo o carinho e ajuda incansável ao longo desta caminhada.

Ao meu irmão João, por toda a companhia e amizade, e por ter-me sempre guiado nesta vida académica, proporcionando-me experiências incríveis. Por tudo o que fez por mim, por ser o meu melhor amigo.

À Núria, pelos 5 anos ao meu lado.

A todos os meus amigos, que me acompanharam e acrescentaram uma dose de loucura e vivências em todo o meu caminho no Instituto Universitário Egas Moniz.

Ao meu colega de box Martim, por toda a paciência e ajuda no decorrer destes últimos dois anos na clínica, mas principalmente por toda amizade e memórias inesquecíveis.

Aos meus irmãos de capa e ao Conselho de Praxe, por toda as experiências, irmandade e lições de vida que me transmitiram, mas principalmente por serem os amigos que irei levar para sempre na minha vida.

RESUMO

A saliva é um dos fluídos mais importantes para o funcionamento do corpo humano, com importância para diversas funções do organismo ao permitir uma otimização da saúde oral, homeostasia e contribuir para o bem-estar e qualidade de vida.

As glândulas salivares têm com principal função a produção e secreção salivar e quando as mesmas se encontram com algum grau de disfunção podem comprometer a produção de fluxo salivar que se pode traduzir em sintomas como a xerostomia.

A xerostomia é a sensação subjetiva de boca seca, com prevalência na população atual de 5.5 a 46%, tendo como principal causa a polimedicação e uso crónico de fármacos.

Atualmente existem várias terapêuticas para esta condição e a terapêutica à base de sialagogos de uso tópico tem ganho destaque em particular. Como tal torna-se importante o desenvolvimento de estudos com relevância científica que demonstrem a sua eficácia face a esta problemática.

Deste modo, este trabalho científico tem como principal objetivo definir a hipossaliva e xerostomia associadas à polimedicação e o planeamento de um futuro projeto a ser desenvolvido na Clínica Universitária Egas Moniz com o propósito de avaliar a eficácia de um sialagogo tópico na quantificação das alterações no fluxo salivar estimulado e não estimulado em dois grupos de pacientes: saudáveis e polimedicados e avaliar a auto-perceção na gravidade da xerostomia.

Palavras-Chave: Xerostomia; Polimedicação; Sialagogo tópico; Qualidade de vida; Hipossalivação.

ABSTRACT

Saliva is one of the most important body fluids for the well-functioning of human body functioning which enables several crucial functions to keep the maintenance of the homeostasis and optimization of oral health, and the same time promoting a quality of life associates with oral health.

The main role of salivary glands is to produce saliva and when in absence, derived dysfunction of the salivary glands will compromise the salivary flow leading to xerostomia or hyposialia.

Xerostomia is defined as subjective symptom of dry mouth, and the prevalence in worldwide population ranges from 5.5 to 46%, which the main cause is associated of the consumption of several medication and the abuse of chronic drugs.

Currently, there are several therapeutic options for the treatment of xerostomia and the use application of a topical sialagogues seems a promising effect on treating xerostomia.

It's our concern to develop studies with scientifically relevance of the effectiveness of a topical sialagogues as therapeutic treatment of xerostomia and hyposialia. Our primordial objective of this study is to quantify the salivary secretion and xerostomia in association with polymedication to project a future study to be developed in Clínica Universitária Egas Moniz to assess the effectivity of a topical sialagogues and quantify changes in stimulated and non-stimulated salivary flow in two groups of patients :healthy and polymedicated and measuring the self-perception of the severity of xerostomia .

Keywords: Xerostomy; Polymedication; Topical Sialagogue; Quality of life; Hyposalivation.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
I. INTRODUÇÃO	13
1.1. Anatomia e histologia das glândulas salivares	13
1.1.1. Glândula Parótida	13
1.1.2. Glândula Submandibular	14
1.1.3. Glândula Sublingual.....	14
1.1.4. Glândulas salivares Minor.....	15
1.1.5. Elementos secretórios das glândulas salivares.....	15
1.2. Saliva	17
1.2.1. Composição	17
1.2.2. Funções	18
1.3. Mecanismos da Secreção Salivar.....	21
1.4. Reflexo da secreção salivar	22
1.5. Xerostomia.....	28
1.5.1. Epidemiologia	28
1.5.2. Etiologia.....	29
1.5.3. Xerostomia e a Qualidade de Vida.....	30
1.6. Polimedicação e xerostomia	31
1.7. Diagnóstico Xerostomia.....	41
1.8. Tratamento Xerostomia	46
II. DESENVOLVIMENTO	53
2.1. Objetivo do estudo	53
2.2. Construção do projeto	53
2.3. Considerações Éticas	54
2.4. Seleção da amostra.....	54
2.5. Materiais e Técnicas	57
2.6. Calibração do estudo	59
III. CONCLUSÃO.....	61
IV. BIBLIOGRAFIA	63
V. ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Caracterização histológica das glândulas salivares, (de Paula et al., 2017).....	18
Figura 2 - Formação de saliva primária, adaptado de (Pedersen, Sørensen, Proctor, Carpenter, & Ekström, 2018).....	28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Classificação ATC, segundo a OMS.....	35
Tabela 2: Fármacos no tratamento do VIH indutores de xerostomia, e o seu mecanismo de ação, adaptado de (Diz Dios & Scully, 2014).....	38
Tabela 3: Relaxantes musculares, mecanismos de ação e associação a xerostomia.....	39
Tabela 4: Questionário Xerostomia Inventory (XI).....	44
Tabela 5: Questionário Versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL).....	45
Tabela 6: Tipos de recolha de saliva assim como as suas vantagens e desvantagens, Adaptado de (Falcão, da Mota, Pires, & Bezerra, 2013).....	47
Tabela 7: Medidas terapêuticas para a xerostomia.....	53

LISTA DE ABREVIATURAS

ATC – Classificação terapêutica química e anatômica

ATPase – Adenosina trifosfatase

cAMP – Monofosfato cíclico de adenosina

Cl⁻ - Ião cloro

EGF - Fator de crescimento epidérmico

GABA- Ácido gama-aminobutírico

Gy - Gray

H⁺ - Ião hidrogénio

HCO₃⁻ - Ião bicarbonato

VIH - Vírus da imunodeficiência humana

H₃O⁺ - Ião hidrónio

IgA - Imunoglobulina A

K⁺ - Ião potássio

MUC5B - Mucina 5B

MUC7 – Mucina 7

Na⁺ - Ião sódio

NaCl – Cloreto de sódio

OMS- Organização mundial da saúde

PRP's - Proteínas ricas em prolina

SLPI - Inibidores das proteases secretadas por leucócitos

SXI – Summated Xerostomia Inventory (Inventário de xerostomia resumido)

SXI-PL - Versão portuguesa Summated Xerostomia Inventory (Inventário de xerostomia resumido)

TFSE - Taxa de fluxo salivar estimulado

TFSNE – Taxa de fluxo salivar não estimulado

TNF-a – Fator necrose tumoral alfa

VEGF - Fator de crescimento vascular endotelial

XI – Xerostomia Inventory (Inventário de xerostomia)

I. INTRODUÇÃO

1.1. Anatomia e histologia das glândulas salivares

O ser humano contém três pares de glândulas salivares major, que são responsáveis pela produção de cerca de 90% da saliva. Estas glândulas são a parótida, a submandibular e a sublingual. Os restantes 10% de saliva, são produzidos pelas glândulas salivares minor, que estão dispersas por várias estruturas da cavidade oral e orofaringe (de Paula et al., 2017), tais como o palato, língua, lábios, mucosa bucal e no trígono retro molar (Abdel Razek & Mukherji, 2018).

1.1.1. Glândula Parótida

A sua formação começa a partir da quinta ou sexta semana do período embriológico, sendo a glândula major de maiores dimensões. Existindo aos pares, localizam-se por baixo do canal auditivo externo e dos ossos da base do crânio (de Paula et al., 2017). A secreção salivar para a cavidade oral é feita pelo seu ducto principal, o ducto de Stenon, localizado na zona do segundo molar superior, depois de atravessar o músculo masséter (de Paula et al., 2017; Holmberg & Hoffman, 2014).

A glândula parótida na sua constituição contém apenas ácinos serosos, produzindo assim uma saliva mais líquida, a saliva serosa (de Paula et al., 2017).

Quanto às artérias que irrigam a glândula parótida é de considerar os ramos da artéria carótida externa: artéria maxilar interna e artéria temporal superficial. A veia retromandibular é a veia responsável pela drenagem venosa desta glândula (Yu, Jimmy, Head, Surgery, & Hospital, 2019).

A inervação parassimpática das glândulas parótidas é proveniente do nervo glossofaríngeo (IX par craniano) através do gânglio ótico, de onde surgem as fibras pós ganglionares, que através do nervo auriculotemporal chegam a estas glândulas. A sua inervação simpática é através do gânglio cervical superior (Ekstrom, Khosravani, Castagnola, & Messana, 2012).

1.1.2. Glândula Submandibular

Começam o seu desenvolvimento embriológico, nas seis semanas de vida intrauterina. Estão localizadas no triângulo submandibular, atrás da inserção livre do músculo milohioideu e são o segundo maior par de glândulas salivares (de Paula et al., 2017). O seu canal excretório emerge na cavidade oral, por debaixo da lingual na zona do freio lingual, mais propriamente na carúncula sublingual, tendo este ducto o nome de Wharton (Holmberg & Hoffman, 2014).

As glândulas submandibulares na sua constituição apresentam ácinos serosos e mucosos, produzindo assim uma saliva mista com componente serosa e mucosa. (de Paula et al., 2017).

A irrigação da glândula submandibular é feita por ramos da artéria facial (Yu et al., 2019).

A inervação parassimpática desta glândula pertence ao nervo facial (VII par craniano). As fibras pré-ganglionares deste nervo surgem através do nervo da corda do tímpano até ao gânglio submandibular, aqui surgem as fibras pós ganglionares que irão inervar o parênquima da glândula submandibular (Ekstrom et al., 2012). O gânglio cervical superior é responsável pela inervação simpática (Feher, 2017).

1.1.3. Glândula Sublingual

As glândulas sublinguais começam o seu desenvolvimento embriológico a partir da sétima ou oitava semana da vida intrauterina. Estão localizadas entre o pavimento da boca e o músculo milohioideu (de Paula et al., 2017). Fazem a sua excreção salivar para a cavidade oral através de pequenos ductos, ductos de Rivinus e um ducto comum: o ducto de Bartholin (Holmberg & Hoffman, 2014).

Na sua constituição existem maioritariamente ácinos mucosos, que são responsáveis pela produção de saliva mucosa, mais viscosa (de Paula et al., 2017).

A irrigação da glândula sublingual é feita através da artéria sublingual e da artéria submentoniana. A sua drenagem venosa é feita pelas veias com o mesmo nome (Bradley & Fracs, 2018).

A inervação parassimpática desta glândula é da responsabilidade do nervo facial (VII para craniano), através das fibras pós ganglionares que surgem do gânglio submandibular. Esta glândula não possui inervação simpática (Ekstrom et al., 2012).

1.1.4. Glândulas salivares Minor

Começam o seu desenvolvimento embrionário a partir da terceira semana de vida intrauterina (de Paula et al., 2017). Estão dispostas por praticamente toda a mucosa oral exceto nas zonas da gengiva e palato duro, onde existe uma escassez deste tipo de glândulas (Beale & Madani, 2006).

Representando cerca de 6 a 10% da produção total de saliva, estas glândulas são fundamentais para as funções de lubrificação e proteção (de Paula et al., 2017).

A inervação parassimpática das glândulas salivares minor é proveniente do nervo mandibular, nervo lingual e do nervo palatino (Ekstrom et al., 2012).

1.1.5. Elementos secretórios das glândulas salivares

As glândulas salivares são compostas por alguns tipos de células dos quais fazem parte os ácinos, sistemas de ductos e células mioepiteliais (figura 1) (de Paula et al., 2017).

Ácinos

Os ácinos vão indicar o tipo de saliva (serosa, mucosa ou mista) produzida pelas diferentes glândulas, uma vez que é aqui que se inicia o processo de secreção salivar. É com base nas diferentes dietas que o tipo de secreção pode variar, sendo diferente entre as várias espécies (de Paula et al., 2017).

Os ácinos serosos menos volumosos e com uma forma esférica, aquando da sua secreção, apresentam um nível elevado de enzimas como por exemplo a amílase, tendo esta saliva uma componente mais líquida. Os ácinos mucosos, quando comparados com os ácinos serosos possuem um volume maior e apresentam um sistema tubular para a

secreção de uma saliva mucosa, esta característica deve-se á grande quantidade de mucinas produzida por estes ácidos (de Paula et al., 2017).

Ductos

O sistema de ductos presente nas glândulas salivares major, está dividido em três tipos de ductos dos quais fazem parte os ductos intercalares, os ductos estriados e os ductos excretórios. Os ductos intercalares são os primeiros desta rede, ligando então o ácido ao resto da glândula sendo esta a sua principal função. Os ductos estriados são os segundos desta rede, ocupando a maior parte da porção deste sistema de ductos, tendo um papel importante no controlo de eletrólitos, através reabsorção de sódio. Os ductos excretórios são a última porção deste sistema de ductos, antes de a saliva emergir na cavidade oral (de Paula et al., 2017).

Células mioepiteliais

Estando situadas ao redor dos ácidos e cobrindo a parte externa dos ductos intercalares, as células mioepiteliais vão estimular a secreção salivar através da sua contração. A inervação destas células é feita por fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas (Feher, 2017).

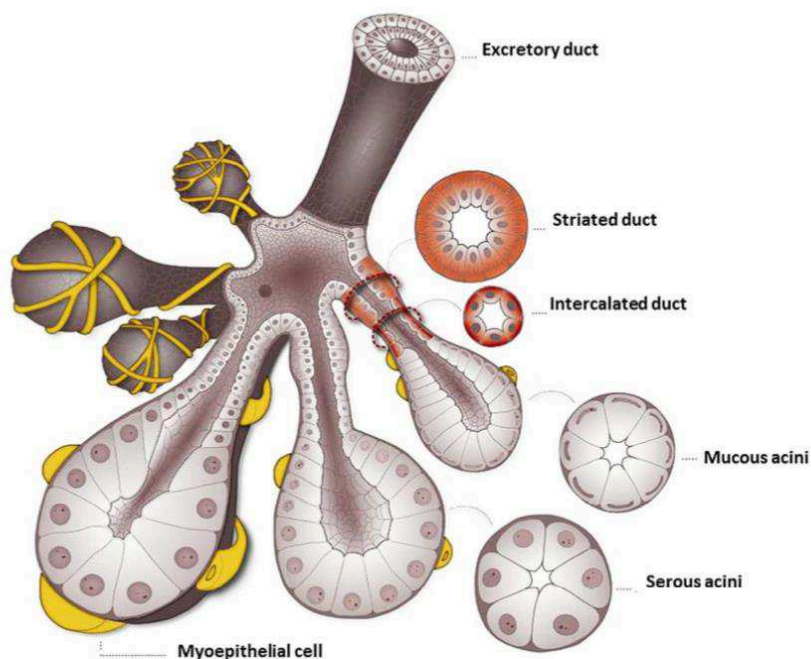


Figura 1 – Caracterização histológica das glândulas salivares, (de Paula et al., 2017).

1.2. Saliva

A saliva consiste num fluido aquoso, produzido pelas três glândulas salivares maior e pelas várias glândulas salivares minor que se encontram distribuídas ao longo da mucosa oral (Pedersen et al., 2018).

Consiste numa secreção exócrina e em indivíduos saudáveis a produção deste fluido varia entre 1000ml a 1500ml de produção diária. É constituída maioritariamente por água, cerca de 99%, e por vários eletrólitos, enzimas, imunoglobulinas, glicoproteínas, péptidos, glicose e produtos nitrogenados (de Almeida, Grégio, Machado, de Lima, & Azevedo, 2008).

O pH é ligeiramente ácido variando entre 6 e 7 (Roblegg, Coughran, & Sirjani, 2019).

1.2.1. Composição

A saliva total é uma mistura fluída bastante complexa, podendo conter fluído crevicular, epitélios descamativos e diferentes microrganismos dos quais fazem parte fungos, vírus e bactérias. Em alguns indivíduos, estão também presentes células sanguíneas provenientes de feridas na cavidade oral, secreções, expetorações e também alguns restos alimentares (Cuevas-Córdoba & Santiago-García, 2014).

Simplificando a composição da saliva, esta é essencialmente água (99%), enquanto o 1% que resta diz respeito aos constituintes orgânicos e inorgânicos (Navazesh & Kumar, 2008).

Relativamente aos componentes inorgânicos a saliva é constituída por iões de cálcio, potássio, sódio, flúor, fosfato, tiocianato, hipocianato, magnésio, cloro, amoníaco, bicarbonato, nitrato e sulfato (Chen et al., 2015).

Os componentes orgânicos da saliva podem ser divididos em proteicos e não proteicos. Dos componentes não proteicos fazem parte o ácido úrico, bilirrubina, creatinina, glicose, lípidos, aminoácidos entre outros (Cuevas-Córdoba & Santiago-García, 2014).

Existe um grande número de diferentes proteínas presentes na constituição da saliva, sendo que as que existem em maior abundância são a α -amilase, as PRPs, anidrase carbónica e a imunoglobulina IgA. Também estão presentes, albumina, cistatinas, histatinas, lactoferrinas, lisozimas, mucinas, transferrinas, estaterinas, imunoglobulinas, lactoperoxidase (Chiappin, Antonelli, Gatti, & De Palo, 2007).

1.2.2. Funções

A saliva apresenta múltiplas funções, fundamentais para manter a qualidade de vida e uma boa saúde oral. As suas principais funções são (Roblegg et al., 2019):

- Lubrificação e humedecimento
- Homeostasia microbial e proteção dental
- Digestão e formação de bolo alimentar
- Sabor e cheiro
- Capacidade tampão
- Mineralização
- Reparação tecidular

Lubrificação e Humedecimento

A saliva através das mucinas (MUC7;MUC5B) presentes na sua composição, forma uma rede que irá funcionar como uma barreira para as agressões por parte de agentes mecânicos, térmicos e irritantes (Roblegg et al., 2019).

A lubrificação e o humedecimento da cavidade oral vão ajudar na mastigação, fala e deglutição (de Almeida et al., 2008).

Homeostasia microbial e proteção dentária

As mucinas, presentes na saliva são importantes na colonização do ambiente oral por parte da flora bacteriana e fúngica, ao modularem a colonização destas, contribuindo então para a homeostasia microbiana (de Almeida et al., 2008; Roblegg et al., 2019).

A saliva ao formar a película adquirida no esmalte vai desempenhar um papel fundamental na proteção dos dentes. Esta película vai proteger os dentes do desgaste proveniente da atrição, abrasão e erosão. Relativamente à erosão dentária, esta película

consegue proteger os dentes, pois cria uma barreira impedindo o movimento de entrada de iões de hidrogénio e de saída de cálcio e fosfato. Mesmo tendo uma espessura fina (0.3 a 1.1 μm) esta película consegue dar alguma proteção contra ácidos fortes (Dawes et al., 2015).

Outra função protetora da saliva que está relacionada com a prevenção de lesões de cárie dentária é através da sua *clearance*, que facilita a remoção de alimentos, líquidos e detritos alimentares da cavidade oral. Para que exista saúde oral, é fundamental que a saliva remova das peças dentárias os hidratos de carbono fermentáveis como a glucose e sacarose, pois existem bactérias em meio oral que são capazes de fermentar ácidos, levando a cavidade oral a pH críticos, induzindo a desmineralização dentária iniciando-se assim o processo da cárie dentária. Ou seja, quanto maior for a *clearance* da saliva de um individuo mais rapidamente existe a dissolução destes fatores cariogénicos, diminuindo assim o risco de cárie dentária. Para além da *clearance*, outro mecanismo de proteção da saliva face à cárie é através da amónia, proveniente da degradação da ureia. Pois alguns microrganismos presentes na cavidade oral libertam uma enzima, a urease que faz esta degradação. A amónia sendo uma base, aumenta o pH, neutralizando os ácidos provenientes do metabolismo bacteriano (Dawes et al., 2015).

Digestão e formação de bolo alimentar

É na cavidade oral que é iniciado o processo da digestão, com a degradação do amido por parte da enzima α -amilase, presente na saliva. Esta enzima é maioritariamente produzida pela glândula parótida (de Almeida et al., 2008).

O amido vai ser degradado pela enzima α -amilase em maltose, maltriose, maltotetrose e outros oligossacarídeos (Dawes et al., 2015).

A ação desta enzima é limitada à boca, pois a sua inativação acontece quando a enzima α -amilase presente no bolo alimentar entra em contacto com os meios ácidos do trato gastrointestinal (de Almeida et al., 2008).

Sabor e Cheiro

A sensação de sabor está dependente da interação entre as propriedades gustativas das partículas que estão dissolvidas na saliva com os recetores para sabores específicos presentes nas papilas gustativas. Estas papilas estão presentes ao longo da cavidade oral,

podendo ser encontradas em zonas como a língua, palato mole, epiglote, nasofaringe e esófago (Dawes et al., 2015).

As papilas gustativas são capazes de reconhecer cinco sabores, o ácido, o amargo, o salgado, o doce e o glutamato. Sendo que o amargo é o que tem maior potencial de estimular a secreção salivar e o glutamato o que tem menos. Existem dois tipos de recetores para o sabor doce, dois para o glutamato e vinte e cinco para o amargo (Dawes et al., 2015).

A saliva ao ser um fluido hipotónico, permite que o sabor salgado seja distinguido facilmente, pois os recetores para este sabor estão adaptados às concentrações de sódio para a saliva não estimulada (Roblegg et al., 2019).

Aquando da passagem dos alimentos ou líquidos pela nasofaringe durante a deglutição e da inalação do ar dos alimentos ou líquidos, os recetores olfativos presentes no nariz vão captar os aromas. Uma vez que a saliva encontra-se misturada com o bolo alimentar, esta vai incorporar os aromas presentes. Deste modo, quanto mais aromas forem libertados maior é a produção de saliva (Dawes et al., 2015).

Capacidade Tampão

A capacidade tampão da saliva é uma importante função para proteger as superfícies dentárias contra a cárie. Esta propriedade da saliva é conseguida através do bicarbonato (HCO_3^-), neutralizando os ácidos provenientes da fermentação da placa bacteriana e também pela ureia, pois ao ser metabolizada, um dos produtos que liberta é a amónia que ao ter um pH alcalino, aumenta o pH do ambiente oral de forma a eliminar pH's críticos. Quanto maior for o fluxo salivar maior será a capacidade tampão da saliva (Roblegg et al., 2019).

Mineralização

É através dos iões cálcio e fosfato presentes na saliva que este processo vai decorrer. Quando o ambiente oral atinge o pH crítico de 5.5 ocorre uma saturação destes iões a nível do esmalte, que sofreu desmineralização. Este processo é regulado por proteínas ricas em prolina e estaterinas, cujo papel é impedir a precipitação destes sais espontaneamente (Roblegg et al., 2019).

Reparação Tecidual

Assim como qualquer parte do corpo humano, a cavidade oral está sujeita a agressões que podem provocar ulcerações, onde a saliva dada a sua composição tem propriedades fundamentais na cicatrização desses tecidos (Dawes et al., 2015).

A saliva contém fatores tecidulares que aceleram a hemóstase, mas também contem alguns fatores de crescimento como por exemplo o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator transformante α (TNF- α), e o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Este último, proveniente das glândulas submandibulares é um dos principais fatores de crescimento angiogénico, estando também envolvido na reepitelização e regulação da matriz extracelular (Dawes et al., 2015; Keswani et al., 2013). Existem também histatinas e outros fatores como o SLPI cujas propriedades são a nível anti-inflamatório e antimicrobiano (Dawes et al., 2015).

1.3. Mecanismos da Secreção Salivar

A secreção salivar é feita através das glândulas salivares, onde 90% desta é produzida e excretada pelas glândulas salivares major (parótida, submandibular e sublingual) e apenas 10% pelas glândulas salivares minor (de Paula et al., 2017). No total têm uma produção diária de saliva que ronda os 0.6 litros (Pedersen et al., 2018).

A saliva pode ser classificada em saliva não estimulada. A saliva não estimulada representa a saliva basal, que se encontra sempre presente na cavidade oral e que em condições normais a sua produção varia entre 0.29ml/min e 0.41ml/min (Niklander et al., 2017). Para a produção de saliva não estimulada não existe nenhum estímulo externo, está simplesmente relacionada com o ritmo circadiano e concentrações de sal (Proctor & Carpenter, 2014).

A saliva estimulada é excretada na presença de estímulos e está envolvida na mastigação e digestão, sendo a sua produção em condições normais é cerca de 1 a 2 ml/min (Niklander et al., 2017).

A saliva não estimulada é produzida maioritariamente pela glândula submandibular (65%) e a saliva estimulada é maioritariamente produzida pela glândula parótida (50%) (Saleh, Antonia, Figueiredo, Cherubini, & Gonc, 2014).

Ritmos de secreção

O ritmo circadiano influencia as alterações na produção de saliva ao longo do dia, quer na saliva estimulada quer na saliva não estimulada. A produção de saliva atinge o seu pico a meio da tarde e no período da manhã a sua produção é menor. A concentração de proteínas na saliva acompanha este ritmo (Ekstrom et al., 2012).

As alterações climáticas também alteram a produção de saliva, pelo que a produção de saliva não estimulada é maior durante o Inverno do que no Verão (Ekstrom et al., 2012). Pensa-se que estas alterações na produção de saliva tenham a ver com a maior desidratação associada a temperaturas mais elevadas (de Almeida et al., 2008).

1.4. Reflexo da secreção salivar

Centros Salivares

Os centros salivares estão situados na zona do bulbo raquidiano. Existe o centro salivar superior e o inferior que estão ligados por uma zona intermédia. O centro salivar superior faz comunicação com a glândula submandibular e sublingual através do nervo facial. Já o centro salivar inferior encontra-se em comunicação com a glândula parótida através do nervo glossofaríngeo. Os centros superiores do cérebro também têm influência nos centros salivares, podendo ter atividade excitatória, aumentando o fluxo salivar ou atividade inibitória, diminuindo o fluxo salivar (Ekstrom et al., 2012).

Estímulos aferentes

O aumento ou diminuição da secreção salivar depende de vários estímulos que são transmitidos para ambos os centros salivares, superior e inferior, que se localizam no bulbo raquidiano. Estímulos estes que podem ser: sabor, cheiro, calor/frio, dor, mastigação, sono, febre, medo, depressão, náuseas entre outros. Estes estímulos podem aumentar ou diminuir a secreção salivar (Ekstrom et al., 2012).

A ingestão de alimentos é um estímulo forte para ativar a secreção salivar, pois quando os alimentos entram neste processo vários recetores (recetores gustativos, recetores olfativos, mecanorecetores e nociceptores) são ativados (Ekstrom et al., 2012).

Embora todos os sabores desencadeiem o processo de secreção salivar, o sabor azedo é aquele que tem a maior capacidade para aumentar o fluxo salivar, seguido pelo sabor salgado (Ekstrom et al., 2012). Os recetores gustativos para os diferentes sabores estão presentes em várias regiões como a língua, palato mole, epiglote, esófago e nasofaringe (Dawes et al., 2015).

Os diferentes aromas provenientes da comida ingerida, têm maior impacto na estimulação das glândulas submandibular/sublingual do que na glândula parótida relativamente à secreção salivar (Proctor & Carpenter, 2014). Já a glândula parótida apresenta uma maior estimulação conforme as variações que ocorrem ao longo da dieta de um indivíduo (Carpenter, 2013).

Durante a mastigação os dentes movimentam-se, pelo que os mecanorreceptores do ligamento periodontal dos dentes e da mucosa são ativados (Ekström et al., 2012). Posteriormente os estímulos provenientes da mastigação são transmitidos aos centros salivares através do nervo trigémeo, aumentando a secreção salivar (Feher, 2017).

Uma vez que durante o sono os estímulos que são transferidos aos centros salivares são mínimos, a secreção salivar diminui. Em períodos em que o ser humano está suscetível a maiores períodos de stress, a condução de estímulos nervosos é reduzida para os centros salivares pelos centros superiores, pelo que é comum haver sensação de boca seca nesses períodos (Carpenter, 2013).

O frio e a sua sensação na boca, tem a capacidade de aumentar a secreção salivar (Proctor & Carpenter, 2014).

Assim, todos estes estímulos geram sinais nas fibras aferentes do nervo facial, glossofaríngeo e trigémeo, que conduzirão estes estímulos até aos centros salivares (Proctor, 2016).

Transmissão eferente

Após os estímulos serem integrados nos centros salivares, vão ser criados impulsos nervosos nos sistemas parassimpáticos e simpático, que fazem inervação das glândulas salivares (Pedersen et al., 2018).

Ambos os sistemas encontram-se em contacto com diferentes tipos de células das glândulas como os ácinos, ductos, células mioepiteliais e vasos sanguíneos (Proctor & Carpenter, 2014).

A estimulação dos nervos parassimpáticos e simpáticos fazem a secreção de fluído e de proteínas assim como a contração das células mioepiteliais das glândulas salivares. Estes dois tipos de nervos atuam de forma sinérgica. Porém a inervação das glândulas salivares é feita maioritariamente pelo sistema parassimpático. A atividade do sistema parassimpático origina grandes quantidades de saliva sendo esta menos rica em proteínas. Já o sistema simpático origina pequenas quantidades de saliva, contudo rica em proteínas (Pedersen et al., 2018).

A atividade parassimpática promove a vasodilatação nas glândulas salivares pelo que o fluxo sanguíneo durante este processo pode aumentar até 20 vezes (Proctor & Carpenter, 2014).

Neurotransmissores e recetores

A transmissão pós-ganglionar com origem parassimpática é efetuada pelo neurotransmissor acetilcolina, que irá atuar nos recetores muscarínicos M1 e M3. A transmissão pós-ganglionar com origem simpática, é efetuada pelo neurotransmissor noradrenalina, que vai atuar sobre os recetores $\alpha 1$ e $\beta 1$ adrenérgicos, presente nos elementos excretórios das glândulas salivares (Ekström et al., 2012).

Para além dos neurotransmissores acetilcolina e noradrenalina, também existem alguns co-transmissores como o péptido intestinal vasoativo e o óxido nítrico, que têm a capacidade de induzir a secreção salivar e de potenciar o efeito dos dois neurotransmissores referidos anteriormente. Estes dois co transmissores estão envolvidos nos mecanismos de secreção de proteínas e também têm um papel vasodilatador (Pedersen et al., 2018).

Contração das células Mioepiteliais

Estas células, cuja aparência é muito semelhante com a das células epiteliais e células de músculo liso, envolvem os ácinos e os ductos. A sua contração, acontece por estimulação de ambos os recetores muscarínicos M1 e M3 e também pelo recetor

adrenérgico $\alpha 1$. Ao contraírem provocam um aumento na pressão dentro dos ductos, promovendo a excreção de saliva viscosa, rica em mucinas (Ekström et al., 2012).

Fluxo Sanguíneo

Os vasos sanguíneos que fazem a irrigação das glândulas salivares, são inervados por fibras parassimpáticas que têm uma ação vasodilatadora e por fibras simpáticas que têm uma ação vasoconstritora (Pedersen et al., 2018).

Os recetores simpáticos $\alpha 1$ -adrenérgico e recetor do neuropéptido Y ao serem estimulados induzem a vasoconstricção. Porém o efeito de vasoconstricção não é induzido por reflexos salivares, mas sim pela diminuição da pressão arterial (Ekström et al., 2012). Quando os vasos sanguíneos que irrigam as glândulas estão sob condições de vasoconstricção a secreção salivar diminui (Bishop and Gleeson, 2009).

Os recetores parassimpáticos ao serem estimulados induzem a vasodilatação dos vasos sanguíneos o que pode provocar um aumento até 20 vezes do fluxo sanguíneo das glândulas salivares, originando grandes períodos de secreção salivar. Os neurotransmissores com este papel vasodilatador são a acetilcolina, péptido intestinal vasoativo e o óxido nítrico (Ekström et al., 2012).

Secreção salivar - Saliva primária e secundária

A produção de saliva consiste num processo realizado em duas etapas diferentes. Primeiramente, nos ácinos é produzida uma saliva primária que é isotónica e que posteriormente será modificada nos ductos, formando-se então a saliva secundária (Pedersen et al., 2018).

Saliva primária - Secreção do Fluido

A estimulação parassimpática através de neurotransmissores como a acetilcolina, causa o aumento de cálcio. O aumento deste ião desencadear mecanismos de transporte para formar a saliva primária. Estas trocas, serão então controladas através do co transportador $\text{Na}^+/\text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ que se encontra na zona basolateral da membrana (Feher, 2017).

O aumento do cálcio a nível intracelular, induz a abertura dos canais apicais de cloro e dos canais da zona basolateral da membrana. O potássio vai movimentar-se para

o interstício e o cloro para o lúmen aumentando então a sua concentração nesta zona. Com o aumento de cloro no lúmen, o sódio irá deslocar-se do interstício para o lúmen, tendo como resultado final o movimento da água ao longo do gradiente osmótico (Ekstrom et al., 2012).

Assim, o fluido primário produzido no ácino é maioritariamente constituído por NaCl (Feher, 2017).

Saliva primária-Secreção de Proteínas

A ligação da noradrenalina ao respetivo recetor β -1 adrenérgico induz a libertação de proteínas para o lúmen, por parte dos ácinos das glândulas salivares. A exocitose de proteínas surge aquando do aumento de cAMP intracelular. Outras formas da libertação de proteínas é através da libertação do péptido intestinal vasoativo que também aumenta o cAMP ou através de estímulos colinérgicos isolados que aumentam o cálcio intracelular. O funcionamento simultâneo da via parassimpática e simpática originam um aumento da produção de amílase e outras proteínas presentes na saliva (Proctor, 2016). A figura 2 detalha os mecanismos da secreção de saliva primária nas glândulas salivares.

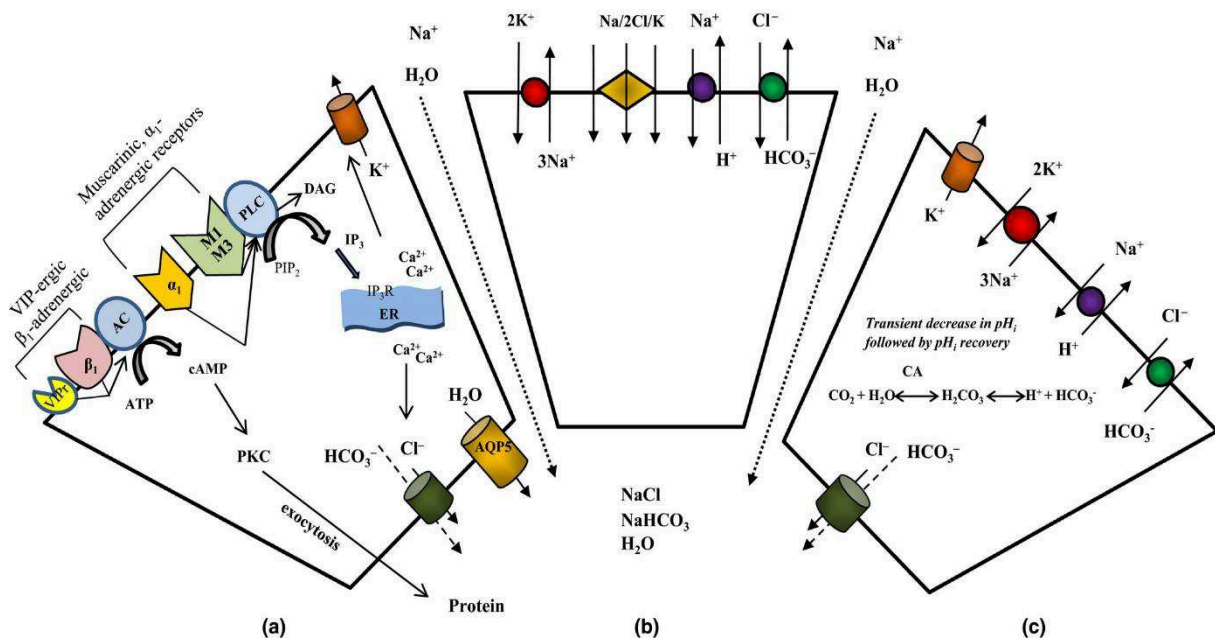


Figura 2- Formação de saliva primária, adaptado de (Pedersen et al., 2018)

Saliva Secundária

Ao chegar aos ductos estriados, a saliva primária produzida vai então sofrer modificações na sua constituição iônica, com a reabsorção do cloro e sódio e entrada do HCO_3^+ (Pedersen et al., 2018).

Para que o sódio e cloro sejam reabsorvidos, é necessário um gradiente transmembranar para o sódio através da Na^+/K^+ ATPase, presente na porção baso lateral da membrana (Proctor, 2016) e a reabsorção do cloro é controlada pelo co transportador $\text{Cl}^-/2\text{HCO}_3^-$ que se encontra na zona apical da membrana (Feher, 2017). Na porção baso lateral da membrana, existe um co transportador $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$, para o bicarbonato entrar na saliva e na zona apical está situado o canal de potássio para a entrada do mesmo na saliva. Uma vez que os ductos estriados são impermeáveis à água, a saliva nesta fase, passa então a ser um fluido hipotônico (Feher, 2017).

No entanto, a taxa de secreção salivar vai ter um papel importante no grau de hipotonicidade da saliva. Quando o fluxo salivar aumenta, com a estimulação da mesma, a saliva irá conter maior concentração de sal na sua composição, pois não há tanta modificação da saliva na região dos ductos (Proctor, 2016). Ou seja, a saliva estimulada apresenta uma composição mais semelhante à saliva produzida nos ácinos (Dawes et al., 2015).

Hipofunção glandular e Xerostomia

A hipofunção glandular consiste em alterações objetivas, onde se verifica a redução quer da taxa de fluxo salivar estimulado quer da taxa de fluxo salivar não estimulado, por vezes, são encontradas alterações na composição da saliva. A hipofunção glandular é caracterizada por um redução da taxa de fluxo salivar não estimulado abaixo do intervalo de 0.1 mL/min a 0.2 mL/min e do estimulado abaixo de 0.7 mL/min (Hopcraft & Tan, 2010). Quando estes valores são detetados através de sialometrias, a hipofunção glandular denomina-se por hipossalivação (Pedersen et al., 2018).

A xerostomia é definida como a sensação subjetiva de boca seca (Turner, 2016). Esta sensação de boca seca geralmente ocorre em situações de hipofunção glandular, em que a taxa de fluxo salivar se encontra entre 40-50% abaixo dos valores fisiológicos, no

entanto a xerostomia também pode ocorrer em indivíduos em que o fluxo salivar encontra-se nos padrões normais (Pedersen et al., 2018).

A hipofunção glandular e a xerostomia causam alterações na qualidade de vida de um paciente, assim como afetam a saúde oral. Estas condições, deixam os pacientes mais suscetíveis a doenças orais, como é o caso da cárie dentária, doença periodontal, assim como o risco de infeções orais é maior, onde a candidíase oral é bastante frequente (Hopcraft & Tan, 2010).

1.5. Xerostomia

A xerostomia, é definida como a sensação subjetiva de boca seca (Niklander et al., 2017; Pedersen et al., 2018; Turner, 2016; Alessandro Villa et al., 2015).

Os sinais mais frequentes nos pacientes com xerostomia são: boca seca, dificuldades ao mastigar, disfagia, dificuldades na fala, ardor bucal, glossite, alterações no paladar, mau hálito (halitose), candidíase oral, lábios fissurados (Millsop, Wang, & Fazel, 2017).

De acordo com a sua patogénese a xerostomia pode ser dividida em dois tipos diferentes: xerostomia verdadeira e pseudo xerostomia. A xerostomia verdadeira ocorre quando um paciente está perante um mau funcionamento das glândulas salivares. A pseudo xerostomia ocorre em pacientes cujo fluxo salivar e a atividades das glândulas se encontra normalizada, contudo a sensação de boca seca existe. Também pode ser dividida em persistente ou periódica, com base na duração dos sintomas (Tanasiewicz, Hildebrandt, & Obersztyn, 2016).

1.5.1. Epidemiologia

Estima-se que a xerostomia tenha uma prevalência na população mundial que pode variar entre 5.5% e 46% (Alessandro Villa, Connell, & Abati, 2014). Contudo a prevalência global da xerostomia é algo difícil e limitado de calcular, pois vai sempre variar entre populações diferentes e consoante as idades, assim como os métodos e critérios de inclusão/exclusão em cada estudo (Niklander et al., 2017).

A xerostomia é mais comum em pacientes do sexo feminino do que no sexo masculino e em pacientes com mais de 65 anos (Tanasiewicz et al., 2016), assim como

em pacientes institucionalizados durante longos períodos de tempo (Delli, Fred K.L. Spijkervet, Kroese, Bootsma, & Vissink, 2014).

Estudos epidemiológicos, demonstram que xerostomia e disfunção glandular salivar, são condições distintas. A prevalência enquanto condições isoladas é maior do que quando ambas se encontram combinadas num indivíduo (Hopcraft & Tan, 2010).

1.5.2. Etiologia

A etiologia da xerostomia pode ser dividida em dois tipos, sendo eles doenças sistêmicas e fatores locais (Millsop et al., 2017; Tanasiewicz et al., 2016). Dentro do grupo de doenças sistêmicas que podem causar xerostomia estão as doenças endócrinas, as autoimunes, as infecciosas, as granulomatosas entre outras. Radioterapia da cabeça e do pescoço, medicação, hábitos pessoais, são exemplos dos fatores locais (Millsop et al., 2017).

Apesar de vários fatores serem associados à xerostomia aqueles que são mais comuns são (Delli et al., 2014):

- Síndrome de Sjögren
- Radioterapia da cabeça e do pescoço
- Medicação

Condições do foro psicológico, tais como stress, ansiedade e depressão também são associadas como causa para a sintomatologia de boca seca (Alessandro Villa et al., 2015). Assim como o consumo de álcool e tabaco, uso de próteses totais e respiração bucal são causas para a xerostomia (Tanasiewicz et al., 2016).

Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren é a doença autoimune que mais frequentemente é associada à hipossalivação e à consequente xerostomia (Millsop et al., 2017). Afeta as glândulas exócrinas, tanto as salivares como lacrimais (Saleh et al., 2014). Atinge principalmente mulheres e a faixa etária com maior incidência é por volta dos 50 anos (Delli et al., 2014). A síndrome de Sjögren pode ser primária ou secundária, sendo que a

sua forma secundária está bastante associada à artrite reumatoide e ao lúpus eritematoso (Montgomery-Cranny, Hodgson, & Hegarty, 2014).

Traduz-se por uma infiltração por parte de linfócitos T e B, macrófagos, mastócitos e células de plasma, nas glândulas salivares. As células do plasma produzem anticorpos que interagem com os recetor M3 das glândulas salivares, causando a sua atrofia e disfunção (Millsop et al., 2017).

Radioterapia da cabeça e pescoço

Na presença de tumores malignos na zona da cabeça e do pescoço, a radioterapia é uma das formas de tratamento mais comuns. Consiste em induzir a morte das células cancerígenas através de radiação, porém quando as glândulas salivares se encontram na zona atingida pela radiação, os ácinos acabam sendo danificados (Turner, 2016).

A severidade da disfunção das glândulas salivares vai depender da intensidade e radiação acumulada e pela quantidade de tecido que foi atingida pela radiação. A recuperação do tecido glandular é lenta (60 dias aproximadamente), sendo que o fluxo salivar pode encontrar-se diminuído de um a três meses depois da última sessão de radioterapia (Pedersen et al., 2018).

Em situações em que as glândulas salivares são expostas a quantidades de radiação de 60 Gy ou mais, estas tornam-se disfuncionais e fibróticas (Turner, 2016). Quando as doses de radiação referidas anteriormente são atingidas, a hipofunção das glândulas salivares é irreversível, enquanto se as doses forem de 30 a 50 Gy podem ser reversíveis (Pedersen et al., 2018).

1.5.3. Xerostomia e a Qualidade de Vida

A xerostomia é um sintoma que é bastante associado à saúde oral relacionada com a qualidade de vida, tendo um impacto negativo sobre esta. Pois, pacientes que sofram de sensação de boca seca, têm uma série de outros sintomas negativos na qualidade de vida

associados como por exemplo mau hálito, sensação de ardor nas mucosas orais, alterações no paladar, úlceras orais ou mesmo uma difícil utilização de próteses dentárias (Hopcraft & Tan, 2010).

Num estudo realizado comparando pacientes com e sem xerostomia, sintomas como redução do apetite, sensação de boca ardente, paladar anormal, auto-perceção de halitose e necessidade de ingerir líquidos para ajudar a engolir, eram mais comuns em pacientes com xerostomia, assim como desconforto e incapacidade psicológica e dor física (Niklander et al., 2017).

1.6. Polimedicação e xerostomia

A medicação é um dos principais fatores causais associados à xerostomia (Thomson, 2015). Sendo que o efeito dos fármacos na sensação de boca seca pode variar muito entre pacientes (Plemons, Al-Hashimi, & Marek, 2014), pois fatores como interações entre fármacos, número de fármacos, tempo de utilização, entre outros, alteram a intensidade da xerostomia (Delli et al., 2014).

No que diz respeito à xerostomia induzida por fármacos, os pacientes geriátricos são os mais afetados, pois este grupo toma mais medicação que qualquer outro grupo (Thomson, 2015). A polimedicação está a tornar-se cada vez mais frequente nesta faixa etária (Viljakainen, 2016). O aumento da longevidade, associado à polimedicação, também é um fator contributivo para prevalência da xerostomia (Wolff et al., 2016).

Assim, devido ao grande consumo de fármacos, estima-se que 75% dos pacientes geriátricos que não vivem de forma independente, ou seja encontram-se institucionalizados, fazem medicação para condições crónicas com recurso a mais de 5 fármacos. Os mesmos estudos para pacientes geriátricos não institucionalizados, indicam que 40% dessa população também consome 5 fármacos para condições crónicas e que 10% da população idosa geral é medicada com 10 ou mais fármacos. Dado o elevado consumo de fármacos, estes pacientes estão sujeitos aos efeitos secundários da polimedicação, sendo a xerostomia um deles (Tan, Lexomboon, Sandborgh-Englund, Haasum, & Johnell, 2018).

Entre 2007 e 2008, 88% dos indivíduos americanos com mais de 60 anos, era medicado com pelo menos 1 fármaco, 76% com 2 fármacos e 37% faziam medicação com 5 ou mais fármacos (Turner, 2016). Na europa, 95% da população geriátrica institucionalizada com mais de 65 anos fazia medicação crónica diária, cerca de 51 % dessa população fazia medicação com 6 ou mais fármacos diariamente no tratamento de patologias crónicas (Viljakainen, 2016).

Apesar de ser mais notório na população geriátrica, a medicação e polimedicação também afeta indivíduos de outras faixas etárias. Num estudo realizado em indivíduos com 32 anos, os pacientes medicados tinham maior prevalência de xerostomia que os não medicados, sendo nos polimedicados que se encontrava a maior prevalência de xerostomia (Alessandro Villa et al., 2015). A prevalência de xerostomia está diretamente relacionada com a polimedicação, sendo que quanto maior for o numero de fármacos prescritos mais prevalente será este sintoma (Tan et al., 2018).

Atualmente, estima-se que existam mais de 400 fármacos xerostomizantes a serem comercializados (Millsop et al., 2017; Turner, 2016). Os fármacos indutores de xerostomia, atualmente encontram-se divididos em 58 categorias divididas em 71 subcategorias (Alessandro Villa et al., 2015).

Embora exista um vasto número de fármacos indutores da xerostomia, aqueles que são mais comuns na sua indução são: anti-histamínicos, antidepressivos, anti hipertensores, ansiolíticos e anti parkinsónicos (Turner, 2016).

Classificação farmacológica

Atualmente existe um sistema de classificação farmacológica e terapêutica para os fármacos criada pela OMS (Organização mundial de Saúde), sendo este sistema denominado de ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*). Nesta classificação os medicamentos são divididos em 5 grupos diferentes de acordo com os sistemas alvo para o tratamento, o seu mecanismo de ação e as características químicas e terapêuticas. Dentro destes 5 grupos, o primeiro nível hierárquico corresponde ao grupo anatómico, onde existem 14 grupos farmacológicos. Na tabela 1 encontram-se descritos os 14 grupos farmacológicos. O segundo nível corresponde ao grupo terapêutico, o terceiro nível corresponde ao subgrupo terapêutico, o quarto nível ao subgrupo químico/terapêutico e por último o quinto nível é correspondente ao subgrupo químico (Tayebati et al., 2017).

Tabela 1: Classificação ATC, segundo a OMS

Classificação ATC	
A	Aparelho digestivo e metabolismo
B	Sangue e órgãos hematopoéticos
C	Aparelho cardiovascular
D	Dermatologia
G	Aparelho geniturinário e hormonas sexuais
H	Preparações hormonais excluindo hormonas sexuais
J	Anti-infecciosos para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
M	Sistema músculo-esquelético
N	Sistema nervoso
P	Antiparasitários, inseticida e repelentes
R	Sistema respiratório
S	Órgãos sensoriais
V	Vários

A disfunção das glândulas salivares, xerostomia e sialorreia subjetiva, está associada com níveis de evidência forte ou moderada, a medicamentos presentes em 9 dos 14 grupos presentes na ATC. Sendo que estes 9 grupos são os grupos: A (trato digestivo e metabolismo); C (sistema cardiovascular); G (sistema geniturinário e hormonas sexuais); J (anti-infecciosos para uso sistémico); L (agentes antineoplásicos e imunomoduladores); M (sistema músculo-esquelético); N (sistema nervoso); R (sistema respiratório); S (órgãos sensoriais) (Wolff et al., 2016).

Classificação ATC e xerostomia

Grupo A – Aparelho digestivo e metabolismo

Dentro deste grupo, os fármacos associados como indutores de xerostomia ou hipofunção das glândulas salivares, são fármacos para o tratamento de distúrbios do trato gastrointestinal, antieméticos e fármacos anti-obesidade (Wolff et al., 2016).

A atropina e a diciclomina são dois dos medicamentos mais usados para o tratamento de desordens do trato gastrointestinal. A diciclomina consiste no bloqueador dos receptores muscarínicos (A. Villa et al., 2016). A atropina tem como mecanismo de ação o bloqueio dos recetores muscarínicos, ao nível da junção neuroglandular (Wolff et al., 2016). A xerostomia surge como uma reacção adversa, pela diminuição do fluxo salivar, induzida por estes fármacos (A. Villa et al., 2016).

A escopolamina utilizada como antiemético, é um antagonista dos recetores muscarínicos, indutor de xerostomia (A. Villa et al., 2016). A prometazina é outro fármaco antiemético, mais comum no controlo de enjoos e vómitos, tendo ele efeitos anti-histaminérgicos, anti-dopaminérgicos e anti-colinérgicos. Xerostomia é uma reacção adversa comum em pacientes que fazem medicação com este fármaco (Weerts, Pattyn, Heyning, & Wuyts, 2014).

Grupo C- Aparelho cardiovascular

Segundo a classificação ATC, dentro deste grupo, os fármacos relacionados com a indução da xerostomia são: anti hipertensores, bloqueadores dos canais de cálcio, beta bloqueadores e os diuréticos. Estes fármacos atuam a nível dos recetores muscarínicos e dos recetores α -1 e β -1 adrenérgicos causando a sua inibição (A. Villa et al., 2016).

Os antihipertensores funcionam principalmente como antagonistas dos recetores α -1 adrenérgicos, são utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Ao interagirem com estes recetores, estes fármacos diminuem a secreção salivar pelo que têm como efeito adverso a xerostomia. Anti hipertensores como a monoxidina e a rilmenidina, embora sejam fármacos indutores de xerostomia, têm menos potencial xerostomizante que anti hipertensores agonistas para os recetores α -2 adrenérgicos (A. Villa et al., 2016). A clonidina é um exemplo desses fármacos que atua nos recetores α -2 adrenérgicos e que também tem efeito xerostomizante (Saleh et al., 2014).

Dos fármacos pertencentes ao grupo dos bloqueadores dos canais de cálcio, o verapamil e a isradipina, são dois fármacos reconhecidos como indutores de xerostomia (Wolff et al., 2016).

B-bloqueadores: o timolol, o metoprolol, o bisoprolol e o atenolol, têm como mecanismo de ação a inibição dos recetores β -1 adrenérgicos, sendo a xerostomia um efeito adverso do seu uso (A. Villa et al., 2016).

Dentro dos fármacos diuréticos a furosemida e a bendroflumetiazida cujo mecanismo de ação passa pela inibição da reabsorção do NaCl (Wolff et al., 2016), são dois fármacos em que a xerostomia pode surgir como reação adversa (A. Villa et al., 2016).

Grupo G – Aparelho geniturinário e hormonas sexuais

O mecanismo de ação dos fármacos pertencentes ao grupo G, consiste no bloqueio dos recetores muscarínicos e também dos recetores α -1 adrenérgicos (A. Villa et al., 2016).

Fármacos como a oxibutina, a propiverina, a tolterudina, a solifenacina, a darifenacina, fesoterodina, o cloreto de tróspio são exemplo de fármacos que atuam nos recetores muscarínicos como antagonistas para a redução da atividade da bexiga (Wolff et al., 2016). Estes fármacos são frequentemente utilizados no tratamento de bexiga reativa (Dmochowski & Gomelsky, 2011). Todos os fármacos descritos anteriormente encontram-se associados ao efeito indutor de xerostomia. (Wolff et al., 2016). A severidade da sintomatologia de boca seca é variável dentro dos fármacos, de acordo com a sua seletividade para os recetores muscarínicos presentes nas glândulas salivares (A. Villa et al., 2016).

No tratamento de hiperplasias benignas da próstata, são utilizados antagonistas dos recetores α -1 adrenérgicos como a tamsulosina, que por ter maior seletividade para este tipo de recetor na próstata, apesar de ser xerostomizante, é a um nível menor que outros fármacos usados em tratamentos urológicos (A. Villa et al., 2016). A terazosina, utilizada para alívio dos sintomas da obstrução do trato urinário, também é indutora da xerostomia (Wolff et al., 2016).

Grupo J – Anti-infecciosos para uso sistémico

No combate ao vírus da imunodeficiência humana (VIH), a terapia com agentes anti-retrovirais tem evoluído bastante, no sentido de reduzir a mortalidade e as doenças oportunistas. O mecanismo dos agentes anti-retrovirais consiste na inibição da transcriptase reversa do vírus e das proteases. Estes agentes podem ser divididos em 3 classes: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa e inibidores das proteases. Alguns destes fármacos têm reações adversas, sendo que xerostomia encontra-se entre um deles (Diz Dios & Scully, 2014).

Pensa-se que a associação entre a xerostomia e o uso de inibidores das proteases esteja relacionado com a acumulação anormal de gordura na glândula parótida e o seu consequente aumento de tamanho, provocado por estes fármacos. Estas alterações promovem a redução do fluxo salivar (Nizamuddin, Koulen, & McArthur, 2018). Na tabela 2 estão descritos alguns dos fármacos no tratamento do VIH, que são indutores de xerostomia, assim como o seu mecanismo de ação.

Tabela 2: Fármacos no tratamento do VIH indutores de xerostomia, e o seu mecanismo de ação, adaptado de (Diz Dios & Scully, 2014).

Classe antirretroviral	Nome	Xerostomia
Inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa	<i>Didanosina</i> <i>Emtricitabina</i> <i>Lamivudina</i>	Sim
Inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa	<i>Efavirenz</i> <i>Etravirine</i> <i>Nevirapina</i>	Sim
Inibidores das proteases	<i>Darunavir</i> <i>Indinavir</i> <i>Nelfinavir</i> <i>Ritonavir</i> <i>Saquinavir</i>	Sim
Outros agentes retrovirais	<i>Raltegravir</i>	Sim

Grupo L – Agentes anti-neoplásicos e imunomoduladores

Como agente neoplásico, a bevacizumab, um fármaco pertencente ao subgrupo de anticorpos monoclonais, está associado a efeitos xerostomizantes. Este agente neoplásico inibe a proliferação vascular e o crescimento do tumor (Wolff et al., 2016). Existem também outros fármacos em terapias anti cancerígenas com capacidade de induzir xerostomia como um dos efeitos adversos como por exemplo o everolimo, o tensilorimo, o sorafenibe, dacomitinibe e nivolumab (Vigarios, Epstein, & Sibaud, 2017).

Os fármacos $\alpha 2$ -interferão, usado na terapia da hepatite C e a interleucina-2 utilizada em situações pós transplantes de medula óssea, pertencem ao grupo dos

imunomodeladores. Redução do fluxo salivar e xerostomia são reações adversas associadas à utilização destes dois agentes (Chaves, 2018).

Grupo M – Sistema Músculo-esquelético

No tratamento de doenças ósseas como é o caso da osteoporose, são utilizados fármacos como o alendronato (A. Villa et al., 2016). Num ensaio randomizado controlado sobre as medicações no tratamento da osteoporose, foi demonstrado que o uso do alendronato pode causar redução na taxa de fluxo salivar não estimulado. Contudo devido ao reduzido número da amostra e à inexistência de grupo placebo o nível de evidência desse estudo é baixo (Eviö et al., 2006).

Os relaxantes musculares, são fármacos cujo seu uso serve para o tratamento da espasticidade em síndromes dos neurónios motores, dores musculares ou espasmos. Como consequência do seu uso, alguns relaxantes musculares têm como efeito adverso a xerostomia (Chou, Peterson, & Helfand, 2004). O Baclofeno, a tinazidina e a ciclobenzoprina são alguns dos medicamentos que apresentam a xerostomia como efeito adverso (tabela 3) (Wolff et al., 2016).

Tabela 3: Relaxantes musculares, mecanismos de ação e associação a xerostomia.

Nome	Função	Mecanismo de ação	Xerostomia
<i>Baclofeno</i>	Relaxante musculoesquelético	Agonista do GABA (reduz a libertação do glutamato)	Sim
<i>Ciclobenzoprina</i>	Relaxante musculoesquelético	Antagonista da histamina (H1) e dos recetores muscarínicos	Sim
Tinazidina	Anti espasticidade muscular	Liberta GABA dos interneurónios inibidores da espinhal medula Antagonista dos recetores $\alpha 2$ -adrenérgicos	Sim

Grupo N – Sistema Nervoso

Relativamente aos fármacos que atuam a nível do sistema nervoso, podem ser divididos em alguns subgrupos segundo a classificação ATC, sendo eles: Analgésicos,

Antiepiléticos, anti parkinsónicos, psicolépticos, psicoanalépticos e outros fármacos usados no sistema nervoso em situações de dependência (Wolff et al., 2016).

Analgésicos

O tapentadol é um analgésico agonista para os recetores opióides e um inibidor da recaptção de norepinefrina, é utilizado para tratar dor crónica na região lombar. Num estudo realizado para testar a sua eficácia, foram registados vários efeitos adversos, fazendo a xerostomia parte deles, sendo reportada em 15.3% dos casos (Steigerwald et al., 2012). A buprenorfina é outro fármaco que pode ser utilizado no tratamento da dor crónica na região lombar. Num ensaio clinico realizado para testar a sua eficácia no uso transdérmico em pacientes adultos com dor cronica na região lombar, foi registada a xerostomia como efeito adverso em 17.8% dos pacientes (Gordon et al., 2010).

A morfina e o butarfanol podem ser utilizados no controlo da dor em pacientes após a realização de histerectomia abdominal. Num ensaio clinico randomizado realizado foi comparada a eficácia destes dois analgésicos no controlo da dor pós histerectomia abdominal e foram registados os seus efeitos adversos. A xerostomia como efeito adverso foi registada quer no grupo medicado com morfina quer no grupo medicado com butarfanol. Porém em pacientes medicados com morfina havia menos incidência de xeorstomia do que em pacientes medicados com butarfanol, 42% e 51% respetivamente (Wang, Shen, Liu, Xu, & Guo, 2009).

A dihidrocodeína é outro fármaco dentro deste subgrupo que tem efeitos adversos xerostomizantes. Num estudo cruzado e randomizado em que este fármaco foi utilizado em doses terapêuticas, a xerostomia foi um dos efeitos adversos referidos por 80% dos indivíduos (Freye, Baranowski, & Latasch, 2001).

Para além destes, o fentanil e o tramadol, aquando da sua utilização podem causar xerostomia como efeito adverso (Wolff et al., 2016).

Antiepiléticos

O mecanismo de ação dos antiepiléticos, consiste em induzir uma diminuição da libertação de neurotransmissores como o glutamato, a norepinefrina, a serotonina e a dopamina. A carbamazepina é um destes fármacos e induz como efeito adverso a xerostomia (A. Villa et al., 2016).

Num estudo em indivíduos diabéticos, com o intuito de avaliar o tratamento da dor neuropática foram utilizados tratamentos com gabapentina, nortriptilina e com a combinação dos dois fármacos. Dos indivíduos que fizeram medicação com gabapentina foi registada xerostomia em 17% dos casos. A xerostomia como efeito adverso do uso de nortriptilina foi reportada por 56% dos indivíduos. No grupo em que os dois fármacos foram utilizados em combinação a xerostomia como efeito adverso teve uma prevalência de 60% (Gilron et al., 2009).

Anti parkinsónicos

A Rotigotina (anti parkinsónico) é um agonista dopaminérgico utilizado no tratamento da síndrome das pernas inquietas. Num estudo em que este fármaco foi utilizado em diferentes dosagens para o tratamento desta síndrome, foi verificado que a xerostomia era um dos efeitos adversos reportado pelos pacientes, variando consoante a dosagem, entre 2% (0.5mg/24h) a 7% (3mg/24h) (Hening et al., 2010).

Psicolépticos

O mecanismo de ação deste grupo de fármacos consiste essencialmente em aumentar o efeito do GABA no sistema nervoso central e no bloqueio dos recetores muscarínicos e $\alpha 1$ e $\alpha 2$ adrenérgicos (A. Villa et al., 2016).

Neste grupo existe um vasto número de fármacos, que podem ter vários efeitos adversos sendo a xerostomia um deles. Alguns destes fármacos com maior evidência científica para a xerostomia como efeito adverso são: Clorpromazina, Perfenazina, Ziprasidona, Loxapina, Clozapina, Olanzapina, Quetiapina, Litio, Risperidona, Aripiprazol, Paliperidona, Zolpidem. Este subgrupo é um dos mais associados a xerostomia (Wolff et al., 2016).

Existem fármacos tais como a Clozapina, a Olanzapina e a Ziprasidona, podem ter a capacidade de induzir como efeito adverso a xerostomia mas também podem provocar o aumento do fluxo salivar (A. Villa et al., 2016).

Psicoanalépticos

O mecanismo de ação deste tipo de fármacos consiste em inibir a acetilcolinesterase, bloqueando a recaptação de serotonina, histamina, dopamina e

norepinefrina (A. Villa et al., 2016). Dentro deste grupo fazem parte vários tipos de antidepressivos (Wolff et al., 2016).

Os antidepressivos são um dos tipos de fármacos mais prescritos, estando subdivididos em quatro grupos: antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, inibidores da monoamina oxidase e antidepressivos atípicos (Delli et al., 2014).

Os agentes tricíclicos são medicamentos com um potencial xerostomizante elevado (Delli et al., 2014). A Imipramina, a amitriptilina e a nortriptilina, são alguns destes antidepressivos tricíclicos, que têm uma evidência científica elevada para xerostomia como efeito adverso (Wolff et al., 2016).

Comparando os antidepressivos tricíclicos com os inibidores seletivos da recaptação de serotonina, estes são menos indutores de xerostomia (Delli et al., 2014). A fluoxetina, o citalopram, a paroxetina, a setralina e o excitalopram, pertencem ao subgrupo dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e têm como possível efeito adverso a xerostomia (Wolff et al., 2016).

Dentro do grupo dos fármacos psicoanalépticos, existe um subgrupo de fármacos destinado a tratar défice de atenção e a desordem da hiperatividade. Alguns deles têm como um dos possíveis efeitos secundários a xerostomia, como por exemplo o metilfenidato, o dexametilfenidato e a lisdexanfetamina (Wolff et al., 2016). Num estudo em que foi avaliada a eficácia da lisdexanfetamina no tratamento do défice de atenção e desordem da hiperatividade, um dos efeitos adversos mais reportados foi a xerostomia, sintoma este que foi reportado por 30,3% dos participantes (Wigal, Brams, Gasior, Gao, & Giblin, 2011).

Grupo R – Sistema Respiratório

Neste tipo de fármacos que atua sobre o sistema respiratório, os fármacos para tratar doenças obstrutivas das vias aéreas e os anti-histamínicos de uso sistémico têm como possível efeito adverso a xerostomia (Wolff et al., 2016). Os anti-histamínicos têm como mecanismo de ação a inibição da ação central nos recetores histamínicos tipo-1 e nos recetores muscarínicos. Já os agentes para doenças obstrutivas aéreas atuam no bloqueio dos recetores muscarínicos M1 e M3 bloqueando-os (A. Villa et al., 2016).

Anti-histamínicos como a doxilamina, têm elevada evidência científica para o efeito xerostomizante (Wolff et al., 2016). No entanto, já existem outros anti-histamínicos de segunda geração cujos efeitos adversos anticolinérgicos são menores, dos quais fazem parte: a cetirizina, a fexofenodina, a loratadina, a azelastina, a ebastina e a desloratadina (A. Villa et al., 2016).

O tiotropium, é um bronco dilatador de longa duração, cuja sua utilização pode causar xerostomia como efeito adverso (A. Villa et al., 2016).

Grupo S – Órgãos sensoriais

A atropina e a bromonidina são dois dos fármacos oftalmológicos que podem causar xerostomia como um dos efeitos adversos (Wolff et al., 2016). A bromonidina é um agonista dos recetores α_2 -adrenérgicos, utilizado de forma tópica no tratamento do glaucoma, cujo um dos principais efeitos adversos é a xerostomia (A. Villa et al., 2016). A atropina também utilizada para induzir a dilatação da pupila, pode ter efeitos adversos como xerostomia (Wolff et al., 2016)

1.7. Diagnóstico Xerostomia

O diagnóstico da xerostomia, implica a elaboração de uma história clínica completa que registe: os sintomas do paciente, a medicação atual e passada e história médica. Sintomas como dificuldade na fala, disfagia, intolerância a alimentos picantes, ácidos e crocantes, assim como alterações no paladar e dificuldade em utilizar prótese dentária, devem ser considerados (Alessandro Villa et al., 2014).

Após a avaliação dos sintomas dos pacientes, deve ser feita uma completa anamnese onde sejam recolhidas todas as informações importantes sobre a história clínica. Medicação, doenças relacionadas com a xerostomia, consumo de álcool, tabaco e cafeína, quantidade de ingestão de líquidos, tipo de respiração, presença de halitose, são aspetos importantes para o diagnóstico da xerostomia. Todas estas informações devem ser avaliadas com a finalidade de estabelecer um diagnóstico diferencial (Millsop et al., 2017).

Uma vez realizado o correto diagnóstico deve então ser avaliada a perceção e severidade da xerostomia. No sentido de avaliar estes dois parâmetros, foram

desenvolvidos vários questionários que o permitem fazer. Thomson et al. (1999) desenvolveram um desses questionários, Inventário da Xerostomia (*Xerostomia Inventory* - XI). Este questionário é constituído por 11 afirmações, onde para cada uma existem 5 respostas possíveis, de acordo com a frequência que a sintomatologia ocorre, tendo pontuações diferentes (tabela 5). Após a elaboração do questionário por parte do paciente é efetuado o somatório da pontuação de cada resposta, de modo a classificar a severidade da xerostomia. Através deste questionário van der Putten et al. (2011) elaboraram um questionário com um formato mais curto, *Summated Xerostomia Inventory* (SXI), em que as afirmações são específicas para sintomas relacionados com a cavidade oral. Nos casos em que os sintomas dos pacientes sejam apenas na cavidade oral, a versão SXI poderá ser utilizada em vez da versão XI (Alessandro Villa et al., 2014).

Tabela 4: Questionário Xerostomia Inventory (XI), adaptado de (Alessandro Villa et al., 2014)

Questionário	Afirmações	Resposta (Pontuação)
Xerostomia Inventory (XI)	1)Sinto a boca seca	Nunca (1 ponto)
	2)Tenho dificuldade em comer alimentos secos	Quase nunca (2 pontos)
	3)Levanto-me de noite para beber	Ocasionalmente (3 pontos)
	4)Sinto a boca seca durante as refeições	Com relativa frequência (4 pontos)
	5)Bebo um pouco de líquido para me ajudar a engolir os alimentos	Com frequência (5 pontos)
	6)Chupo rebuçados para a tosse para aliviar a secura da boca	
	7)Tenho dificuldade em engolir certos alimentos	
	8)Sinto a pele da cara seca	
	9)Sinto os olhos secos	
	10)Sinto os lábios secos	
	11)Sinto o interior do nariz seco	

O questionário (SXI), é o questionário mais utilizado e consiste em 5 afirmações, sobre as manifestações clínicas da sensação de boca seca, para as quais existem 3 respostas possíveis tendo cada resposta uma pontuação diferente (tabela 6). No final, é efetuado o somatório da pontuação de cada um dos cinco parâmetros, obtendo-se

então a pontuação final. Com base no valor obtido é possível avaliar a severidade da xerostomia. Quanto maior a pontuação maior a severidade (Millsop et al., 2017). Esta versão reduzida do questionário, foi traduzida e validada para a língua portuguesa, por Amaral et al. (2017), criando então a versão portuguesa do *Summated Xerostomia Inventory* (SXI-PL). (Amaral, Marques, Thomson, Vinagre, & da Mata, 2017).

Tabela 5: Questionário Versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL)

Questionário	Questões	Resposta (pontuação)
Versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL)	1)Sinto a boca seca durante as refeições	Nunca (1 ponto)
	2)Sinto a boca seca	Ocasionalmente (2 ponto)
	3)Tenho dificuldades em comer alimentos secos	Com frequência (3 pontos)
	4)Tenho dificuldade em engolir alimentos secos	
	5)Sinto os lábios secos	

Após a avaliação da xerostomia deve ser efetuada uma examinação oral e extra oral do paciente. Osailan et al. (2011) propuseram um sistema para avaliar a secura oral. Este sistema é constituído por 10 características sendo elas: (1) avaliar se o espelho adere a mucosa; (2) avaliar se o espelho adere á língua; (3) avaliar a espuma da saliva; (4) avaliar se há acumulação de saliva no pavimento da boca; (5); avaliar se há perda de papilas na língua; (6) avaliar a arquitetura gengival; (7) Avaliar a aparência vítrea da mucosa do palato; (8) Avaliar se a língua se encontra fissurada ou lobulada; (9) Avaliar a presença de cáries cervicais (em mais de dois dentes); (10) Avaliar a presença de restos celulares ou alimentares sobre o palato. Depois de todos os parâmetros avaliados, faz-se o somatório sendo que cada um tem a pontuação de 1. De 1-3 é considerada secura leve, de 4-6 secura moderada e de 7-10 secura severa (Osailan, Pramanik, Shirodaria, Challacombe, & Proctor, 2011).

A sialometria é outro meio complementar de diagnóstico, que permite quantificar o fluxo salivar estimulado e não estimulado. Existem vários métodos sendo que a maioria são fáceis de executar e pouco dispendiosos em tempo. As medições devem ser realizadas após o jejum noturno ou nas duas horas procedentes de uma refeição (Millsop et al., 2017).

A medição do fluxo salivar não estimulado pode ser efetuada de várias formas, podendo estas ser passivas ou ativas. Nas passivas, existe o método em que a saliva flui da boca para um recipiente. Dentro das formas ativas existe a de acumular a saliva na boca e excretá-la ativamente para um recipiente, método de sucção em que através de uma bomba de vácuo a saliva é extraída e o método de absorção em que rolos de algodão são colocados na boca a absorver a saliva durante um período de tempo. Apesar de ser um método e recolha de saliva não estimulada, as técnicas de absorção e sucção induzem um pouco a estimulação do fluxo salivar (Falcão et al., 2013).

O método em que a saliva flui para um recipiente é o mais usado e fácil de executar. Antes de iniciar as medições o paciente deve engolir toda a saliva presente na cavidade oral e com a cabeça inclinada para a frente deixar a saliva fluir durante 5 minutos (Millsop et al., 2017). O paciente deve também ser instruído para não ingerir qualquer tipo de alimento ou líquido na hora precedente ao teste, assim como nesse período de tempo não pode fumar, mascar pastilha elástica ou beber café (Navazesh & Kumar, 2008).

A medição do fluxo salivar estimulado pode ser através de vários estímulos sendo eles a mastigação de uma pastilha de parafina, silicone ou pastilha elástica, aplicação de ácido cítrico, ou estimulação através de um cotonete. A mastigação com pastilhas de parafina é o mais utilizado (Falcão et al., 2013). Neste teste o paciente masca a pastilha de parafina durante 5 minutos e deixa fluir para um recipiente a fim de se proceder a medição (Alessandro Villa et al., 2014). O método com aplicação de ácido cítrico pode interferir com a composição normal da saliva (Falcão et al., 2013).

Tabela 6: Tipos de recolha de saliva assim como as suas vantagens e desvantagens, Adaptado de (Falcão et al., 2013).

Tipo de saliva	Método	Vantagens	Desvantagens
Não Estimulada	Drenagem passiva	Reprodutível Confiável	Evaporação da saliva
Não Estimulada	Drenagem ativa	Reprodutível Confiável	Evaporação da saliva Existe uma pequena estimulação do fluxo salivar, quando o indivíduo cospe
Não Estimulada	Sucção	Independente da colaboração do paciente	Existe uma pequena estimulação do fluxo salivar
Não Estimulada	Absorção	Útil em casos de recolha de saliva em ambulatório	Existe uma pequena estimulação do fluxo salivar Menos confiável Altera alguns dos componentes salivares
Estimulada	Mecânico	Ausência de efeitos colaterais Ausência de contaminação da saliva por parte de substância exógenas	A frequência da mastigação deve ser estandardizada
Estimulada	Gustativo		Interfere com a análise dos componentes presentes na saliva
Estimulada	Absortivo	Útil em casos de recolha de saliva em ambulatório	Existe pouca estimulação do fluxo salivar Método menos confiável Altera a concentração de alguns componentes salivares

Os valores normais padronizados para a taxa de fluxo salivar não estimulada são de 0.3 a 0.4 mL/min e para a taxa de fluxo salivar estimulada de 1.5 a 2.0 mL/min.

É considerada hipossalivação quando um indivíduo face ao teste não estimulado apresenta valores inferiores a 0.1 mL/min e no teste estimulado apresenta valores inferiores ou iguais a 0.5 a 0.7 mL/min (Millsop et al., 2017). Em indivíduos polimedicados é frequente o valor estimulado estar normalizado e somente o não estimulado se encontrar reduzido (Pedersen et al., 2018).

Análises sanguíneas e biópsias são outros exames que podem ser utilizados no diagnóstico da xerostomia (Plemons et al., 2014).

1.8. Tratamento Xerostomia

A chave para o tratamento mais eficaz para a xerostomia, está num correto diagnóstico, como tal é fundamental entender se a condição presente é xerostomia, hipofunção das glândulas salivares ou as duas simultaneamente (Hopcraft & Tan, 2010). O correto diagnóstico é um importante meio para identificar a causa e poder delinear o tratamento ou prevenção para cada caso (Pedersen et al., 2018).

Primeiramente, devem ser tomadas medidas preventivas no sentido de minimizar efeitos secundários da xerostomia como por exemplo a cárie dentária, onde visitas regulares e periódicas ao médico dentista e uma boa higiene oral são exemplos disso (Millsop et al., 2017). A motivação e instrução para a higiene oral, assim como o uso de produtos fluoretados também são importantes para a minimização dos efeitos secundários da xerostomia (Plemons et al., 2014).

Uma vez que situações de stress e ansiedade assim como hábitos de consumo de álcool, tabaco e café, potenciam a xerostomia, os pacientes devem ser incentivados a mudar estes hábitos na sua vida, assim como deve haver um incentivo a um maior consumo de água, mantendo a hidratação (Visvanathan & Nix, 2010).

Alterações na medicação

Em indivíduos polimedicados a possível alteração da medicação a nível da posologia, número de fármacos xerostomizantes e o seu tipo, é uma forma de controlar e tratar a xerostomia e hipofunção das glândulas salivares. Assim é fundamental, uma constante comunicação e cooperação com o médico assistente responsável, tendo a

finalidade de avaliar se a alteração da medicação na medida de minimizar a xerostomia é benéfica para o paciente. Porém, existem poucos estudos sobre esta área do tratamento da xerostomia (Alessandro Villa et al., 2015).

Medidas farmacológicas

Para além das medidas preventivas existem opções terapêuticas farmacológicas no tratamento da xerostomia que incluem sialagogos de uso sistémico e agentes tópicos intraorais (Alessandro Villa et al., 2014).

Sialagogos sistémicos

Relativamente ao uso de sialagogos sistémicos, os mais utilizados são a pilocarpina e a cevimilina (Alessandro Villa et al., 2014).

Pilocarpina

A pilocarpina é um dos fármacos de eleição no tratamento da xerostomia, que atua no sistema nervoso parassimpático e tem uma ação estimuladora colinérgica e muscarínica. Porém para poder exercer o seu efeito estimulante, é fundamental que as glândulas salivares se encontrem funcionais ainda que de forma residual (Alessandro Villa et al., 2015). Embora seja utilizada maioritariamente no tratamento de xerostomia provocada pela síndrome de Sjögren e pela radioterapia, estudos recentes mostram que também pode ser utilizada no tratamento de xerostomia induzida por fármacos (Looström, Åkerman, Ericson, Tobin, & Götrick, 2011).

Na sua utilização sob a forma de comprimidos (Salagen®) a sua posologia mais frequente é de 5mg três a quatro vezes por dia durante 3 meses. A sua dose máxima diária é de 30mg. (Millsop et al., 2017).

A pilocarpina também pode ser utilizada sob a forma de pastilhas. O seu método de ingestão consiste na sua permanência na cavidade oral o máximo tempo possível e de seguida devem ser deglutidas. Esta forma funciona também como um estímulo mecânico, o que potencia o efeito terapêutico deste fármaco. Este fármaco pode apresentar alguns efeitos adversos e está contra indicada em alguns casos (Furness, Worthington, Bryan, Birchenough, & McMillan, 2011).

Está contraindicada em pacientes com hipersensibilidade para a mesma, com glaucoma de ângulo fechado, asma não controlada, doenças pulmonares e em pacientes

que façam medicação com β -bloqueadores. Os seus efeitos adversos podem passar por bradicardia, hipotensão, broncoconstrição, náuseas, vômitos, diarreia, vasodilatação cutânea, aumento da frequência urinária, hiperhidrose e alterações na visão (Millsop et al., 2017).

Cevimelina

A cevimelina é um agonista dos recetores muscarínicos, que atua de forma semelhante à pilocarpina, no entanto apresenta maior seletividade para os recetores M1 e M3 quando comparada com a pilocarpina. É utilizada no tratamento da xerostomia em indivíduos com síndrome de Sjögren (Millsop et al., 2017).

O seu nome comercial é Evoxac® e a sua posologia deve ser de comprimidos de 30mg, 3 vezes ao dia durante 3 meses (Alessandro Villa et al., 2015).

Devido à sua maior seletividade quando comparada com a pilocarpina, a cevimelina é um fármaco que apresenta melhor tolerância do que a pilocarpina (Alessandro Villa et al., 2015). O principal efeito adverso do uso de cevimelina é a dispepsia. Em indivíduos com doenças pulmonares crónicas, asma não controlada, hipertensão arterial não controlada, uso de fármacos β -bloqueadores e com úlcera gástrica ativa o uso de cevimelina é contra indicado (Millsop et al., 2017).

Para além dos sialagogos sistémicos descritos anteriormente a ioimbina e o anetol tritiona são exemplo de outros estimuladores salivares de aplicação sistémica. O uso da ioimbina é eficaz no tratamento de xerostomia em pacientes medicados com antidepressivos tricíclicos e neuroelépticos (Alessandro Villa et al., 2014).

Agentes tópicos intraorais

Este tipo de tratamento é considerado a primeira linha de tratamento da xerostomia, sendo que fazem parte dele o uso de pastilhas elásticas, estimulantes salivares e substitutos salivares (Millsop et al., 2017).

O uso de pastilhas elásticas com xilitol pode ser recomendado no tratamento da xerostomia, pois através da estimulação mecânica e dos recetores do paladar há um aumento do fluxo salivar (Visvanathan & Nix, 2010). Antes de ser prescrito qualquer medicamento no tratamento da xerostomia, deve ser avaliada a funcionalidade das

glândulas através de medidas não farmacológicas como o uso de pastilhas elásticas com xilitol (Alessandro Villa et al., 2015).

O uso de estimulantes salivares tópicos no tratamento da xerostomia pode ser através de formulações à base de ácido málico e ácido cítrico, porém estes produtos foram descontinuados, devido ao seu grande potencial erosivo no esmalte (Gómez-Moreno, Guardia, et al., 2013)

No entanto, estudos recentes demonstram que há uma diminuição do potencial erosivo do ácido málico, quando este é utilizado em concentrações apropriadas (4.7%) e combinado com xilitol e fluoretos. O ácido málico, por ter sabor azedo, é um estimulante para esse sabor. Este agente tem como mecanismo de ação a dissociação do H^+ presente no ácido málico, que ao juntar-se à água, transformar-se em H_3O^+ , pelo que este processo estimula a secreção salivar de forma a diminuir a acidez na cavidade oral. O xilitol tem um importante efeito anticariogénico (Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, et al., 2013).

O ácido málico 1% combinado com xilitol e fluoretos, sob a forma de spray tem tido resultados positivos no tratamento da xerostomia. O seu nome comercial é Xeros Dentaïd Spray® (Dentaïd, Barcelona, Espanha), e é constituído por ácido málico (1%), xilitol (10%) e fluoreto de sódio (0.05%). O xilitol e o fluoreto não têm um efeito estimulante mas sim a capacidade de reduzir a erosão e o potencial cariogénico. Este sialagogo tópico deve ser usado antes das refeições, não mais que 8 vezes diárias. O seu efeito dura aproximadamente 20 minutos, mas os pacientes não sentem a necessidade de fazer uma nova pulverização nas 6 horas procedentes à sua utilização, pelo que o seu uso 3 a 4 vezes diárias é suficiente (Gómez-Moreno, Guardia, et al., 2013).

Em doentes polimedicados, tratamentos com estimulantes salivares tópicos são uma vantagem, pois não induzem possíveis efeitos adversos nem as possíveis interações farmacológicas que os sialagogos sistémicos possam induzir, mesmo tendo menor duração de efeito (Martín-Piedra, Aguilar-Salvatierra, Herrera, & Gómez-Moreno, 2011).

Estudos realizados com ácido málico 1%, em spray, mostraram que este agente pode ser eficaz no tratamento de xerostomia induzida por fármacos como por exemplo antihipertensivos e antidepressivos (Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, et al., 2013; Gómez-Moreno, Guardia, et al., 2013).

Substitutos salivares

Os substitutos salivares consistem numa saliva produzida artificialmente, contendo pH neutro, com uma composição semelhante à da saliva (Visvanathan & Nix, 2010). Têm como função reproduzir o papel da saliva natural ao auxiliar na lubrificação e humedecimento da cavidade oral, sem alterar o fluxo salivar. A composição destes substitutos salivares pode conter hidroxietilcelulose, carboximetilcelulose, alguns minerais, aromatizantes e conservantes (metilparabeno ou o propilparabeno) (Alessandro Villa et al., 2014).

Substitutos salivares com mucinas são outra das opções terapêuticas, sendo comercializados em spray ou pastilhas. O spray de mucinas aquando da sua utilização demonstrou ser benéfico no alívio da xerostomia, no entanto com níveis de evidência limitados. Num estudo em que foram utilizadas pastilhas com mucinas e pastilhas placebo no tratamento de xerostomia em indivíduos com síndrome de Sjögren, não existiram diferenças estatísticas significantes aquando da utilização de umas pastilhas ou outras (Furness et al., 2011).

Ainda dentro deste grupo existem os discos mucoadesivos. Na sua constituição apresentam agentes lubrificantes (triglicéridos e homopolímero de carbomero), aromatizantes e agentes antimicrobianos (lisozima e lactoferrina) (Gil-Montoya, Silvestre, Barrios, & Silvestre-Rangil, 2016).

A utilização de produtos que contenham substâncias como óleos, betaína e xilitol também pode ser eficaz no tratamento da xerostomia induzida por fármacos (Alessandro Villa et al., 2014).

Medidas terapêuticas não farmacológicas

Atualmente existem outros tipos de tratamento da xerostomia como: a electroestimulação das glândulas salivares e a acupuntura. Esta terapêutica é recomendada em situações em que não há comprometimento da função glandular e as medidas farmacológicas estão contraindicadas (Furness, Bryan, Mcmillan, Birchenough, & Worthington, 2013).

A acupuntura no tratamento da xerostomia é utilizada nos casos em que esta é induzida por radiação. Estudos realizados indicam que poderá haver benefício do uso desta terapêutica no tratamento da xerostomia induzida por radiação, contudo a evidência científica é limitada (O’Sullivan & Higginson, 2010).

A electroestimulação, através do dispositivo GenNarino, tem demonstrado ser eficaz na redução dos sintomas da xerostomia assim como no aumento da produção do fluxo salivar (Alajbeg et al., 2012).

Tabela 7 – Medidas terapêuticas para a xerostomia

Terapêuticas Farmacológicas			Outras terapêuticas
Sialagogos Sistémicos	Agentes tópicos intraorais		- Acupuntura - Electroestimulação
	Estimulantes salivares	Substitutos salivares	
-Pilocarpina (Salagen®)			
-Cevimelina (Evovac®)	-Pastilhas elásticas com xilitol	-Spray de Mucinas	
-Ioimbina	-Formulações com ácido málico ou cítrico (gel ou spray)	-Pastilhas de mucinas	
-Anetol Tritiona (Sulfracem S25®)		-Discos mucoadesivos -Produtos de xilitol, óleos ou betaína	

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Objetivo do estudo

Este trabalho tem como objetivo, o planeamento de um futuro projeto de investigação científica. Ou seja, desenvolver o tema assim como o planeamento do desenho do estudo da xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados com a aplicação de um estimulador salivar. Estudo este que irá decorrer na Clínica Universitária Egas Moniz, Almada, Portugal. O objetivo desta futura investigação científica é:

- Quantificar a Taxa de Fluxo Salivar não Estimulado (TFSNE) e a Taxa de Fluxo Salivar Estimulado (TFSE) em indivíduos saudáveis e polimedicados, antes e depois da aplicação de um estimulador salivar;
- Avaliar a perceção e a gravidade da xerostomia na qualidade de vida em indivíduos saudáveis e polimedicados com aplicação da versão portuguesa do questionário “Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL)”, antes e depois da aplicação de um estimulador salivar.

2.2. Construção do projeto

O futuro projeto de investigação trata-se de um estudo coorte prospectivo, que terá uma amostra de 20 pacientes da Clínica Dentária Egas Moniz. Irá ser realizado na Clínica Dentária Egas Moniz do Instituto Universitário Egas Moniz, estando localizada no campus universitário Egas Moniz – Cooperativa de ensino superior, CRL, Quinta da Granja, Monte da Caparica, 2829-511, Caparica Portugal.

Será realizado um consentimento informado para os indivíduos integrantes deste estudo (anexo 1), através da Direção clínica Egas Moniz. O estudo será também submetido à Comissão de trabalho científica assim como à comissão de ética do Instituto Universitário Egas Moniz. Para precisar e detalhar o estudo, as várias etapas do mesmo vão ser organizadas em tarefas dispostas de forma sequencial.

Neste estudo vão ser recolhidas as medições dos fluxos salivares dos indivíduos antes e depois da administração de um estimulador salivar, através da realização de

sialometrias. E também será aplicado um questionário sobre a perceção e a gravidade da xerostomia nestes indivíduos, através de um questionário.

2.3. Considerações Éticas

Tarefa 1: Aprovação da proposta de trabalho Científico pela Comissão Científica e pela Comissão de Ética (Anexo 2) do Instituto Universitário Egas Moniz).

O futuro projeto de investigação científica e correspondentes protocolos e questionários, devem ser aprovados pela comissão Científica e pela Comissão de Ética (anexo 2) do Instituto Universitário Egas Moniz. Os participantes do estudo, previamente à sua participação terão que preencher um consentimento informado (anexo 1).

O consentimento informado deve conter de forma clara a explicação assim como o objetivo do projeto de investigação científica, de modo a ser compreendido por parte da Comissão de Ética assim como por todos os integrantes do projeto. Estes participarão neste projeto de livre vontade, sem qualquer tipo de incentivo ou aliciamento.

2.4. Seleção da amostra

Tarefa 2: Determinar a dimensão e seleção da amostra de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

CrITÉRIOS de Exclusão e Inclusão:

Os critérios de exclusão são:

- Indivíduos submetidos a radioterapia da cabeça e do pescoço
- Indivíduos com Síndrome de Sjögren
- Indivíduos com outras doenças autoimunes relacionadas com a xerostomia (como por exemplo a artrite reumatoide, poliartrite nodosa, esclerose ou lúpus eritematoso)
- Pacientes diabéticos

-Pacientes com alcoolismo crónico (Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, et al., 2013).

Os critérios de inclusão são:

- Indivíduos que tomam mais que um dos medicamentos xerostomizante : anti-histamínicos, antidepressivos, anti hipertensores, ansiolíticos, antiparkinsonícos (Turner, 2016).

- Restrições como a idade, género ou condições orais como por exemplo edentulismo ou uso de próteses dentárias não seriam aplicáveis (Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, et al., 2013).

Definição da amostra:

A amostra (n) consistirá em 20 indivíduos de ambos os sexos (n=20)., divididos em dois grupos distintos avaliados em dois tempos distintos, grupo controlo e grupo de estudo.

1. Grupo Controlo - GC (n=10) - indivíduos saudáveis:

GC1 - (n=5) mede-se a TFSNE e TFSE e faz-se a aplicação do questionário versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL). Estas medições assim como a aplicação do questionário serão feitas em 2 intervalos (T0 e T1), separados por 15 dias.

GC2 - (n=5) mede-se a TFSNE e TFSE, faz-se a aplicação do questionário versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL). Estas medições assim como a aplicação do questionário serão feitas em 2 intervalos (T0 e T1) separados por 15 dias. Irá administrar um estimulador salivar (Xeros Dentaïd Spray®) durante este intervalo.

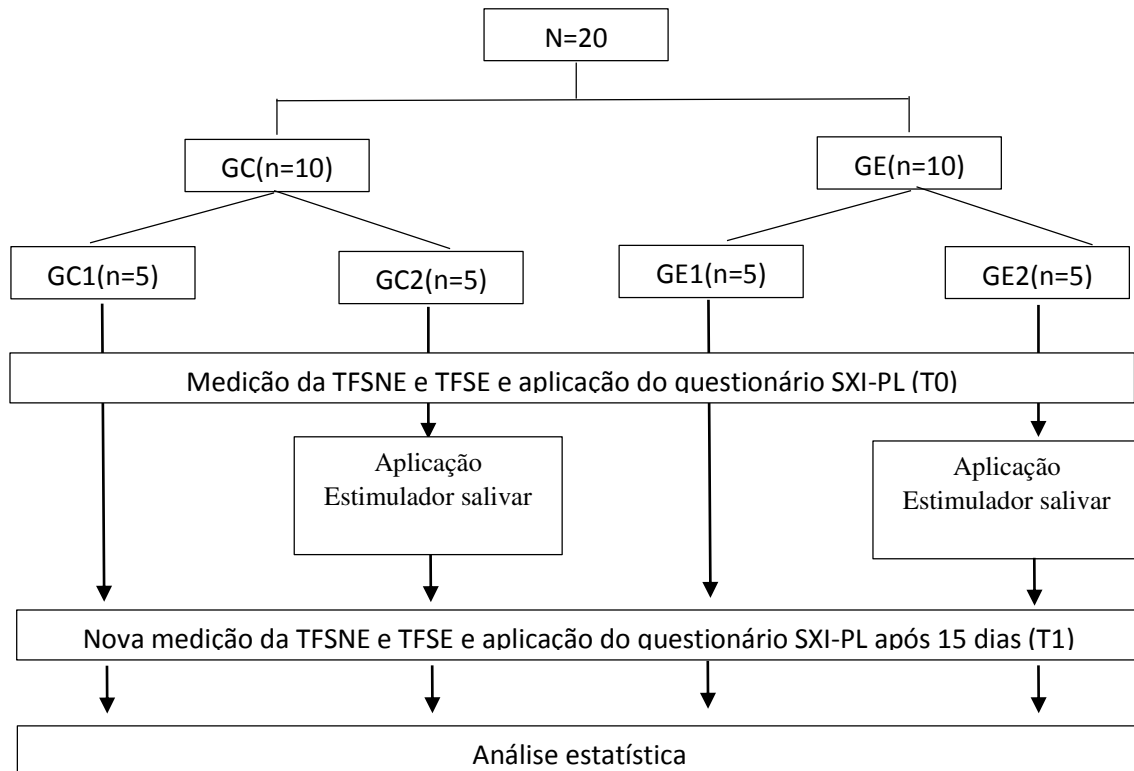
2. Grupo de estudo - GE (n=10): indivíduos polimedicados que cumpram os critérios de inclusão:

GE1 - (n=5) mede-se a TFSNE e TFSE, e faz-se a aplicação do questionário versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL). Estas medições assim como a aplicação do questionário serão feitas em 2 intervalos (T0 e T1) separados por 15 dias.

GE2 - (n=5) mede-se a TFSNE e TFSE e faz-se a aplicação do questionário versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL). Estas medições assim como a

aplicação do questionário serão feitas em 2 intervalos (T0 e T1) separados por 15 dias. Irá administrar um estimulador salivar (Xeros Dentaïd Spray®) durante este intervalo.

Desenho experimental do futuro projeto:



2.5. Materiais e Técnicas

Este futuro projeto tem como objetivo estudar a xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados com a aplicação de um estimulante salivar, como tal serão realizadas sialometrias para medir a TFSNE e a TFSE e aplicado um questionário para avaliar a autopercepção da gravidade da xerostomia (SXI-PL), em pacientes da Clínica Universitária Egas Moniz.

Para a realização deste projeto irá usar o seguinte material de observação da cavidade oral composto por um espelho intraoral, uma sonda exploratória e uma pinça. E para avaliação de sialometria irá proceder a recolha da saliva não estimulada com um recipiente milimétrico suportado por gelo e a recolha da saliva estimulada recorre a pastilha de parafina e um recipiente milimétrico suportado por gelo. E aplicar o questionário versão portuguesa do Summated Xerostomia Inventory (SXI-PL). Irá administrar o Xeros Dentaïd Spray® (Dentaïd, Barcelona, Espanha), um sialagogo de aplicação tópica composto por 1% de ácido málico, 10% xilitol e 0.05% de flúor, durante 2 semanas aos grupos GC2 e GE2.

Sialometrias

Tarefa 3: Realização da TFSNE e TFSE

Ambas as medições do fluxo salivar (estimulada e não estimulada) deverão ser realizadas da parte da manhã, entre as 9:00 horas e as 11:00 horas de forma a evitar as alterações provenientes do ritmo circadiano. Os pacientes também deverão ser previamente instruídos, para que na hora precedente às sialometrias, não devem ingerir alimento ou líquido, mastigar pastilha, fumar, proceder higiene oral e consumir álcool para não interferir nos resultados da sialometria (Gómez-Moreno, Aguilar-Salvatierra, et al., 2013).

Para calcular a TFSNE, será utilizado o método de drenagem passiva, que consiste em que o paciente deixe escorrer a saliva através do lábio inferior durante 5 minutos para um recipiente, sem cuspir. O indivíduo deverá estar de boca aberta com as mãos apoiadas na cabeça, sem mexer a bochecha e a língua e não tocar na mandíbula.

Para calcular a TFSE será dada uma pastilha de parafina para o indivíduo mastigar durante 5 minutos e deixar a saliva escorrer pelo lábio inferior sem cuspir. O indivíduo deverá estar na mesma posição descrita previamente.

Após a recolha da saliva não estimulada e estimulada serem recolhidas será determinado o fluxo salivar em mL/min.

Estimulador Salivar

Tarefa 4: Conhecimento e instruções sobre o estimulador salivar

O estimulador salivar administrado nos grupos GC2 e GE2 será o Xeros Dentaïd Spray® (Dentaïd, Barcelona, Espanha), sendo a sua composição composto por ácido málico-1%, xilitol-10% e fluoreto de sódio 0.05%.

Segundo as instruções do fabricante deverá ser aplicado de 3 a 4 vezes por dia, especificamente 30 minutos antes das refeições.

Questionário sobre a Auto percepção e gravidade da Xerostomia

Tarefa 5: elaboração e aplicação de um questionário

O questionário (anexo 3) que será aplicado nesta investigação estará estruturado da seguinte forma:

- Parte I – constituída por uma questão de resposta fechada, sendo esta “Com que frequência sente a boca seca?”. Onde o paciente deve assinalar com um (X), numa das seguintes opções: “Nunca”; “Ocasionalmente”; “Com frequência”; “Sempre”.
- Parte II – constituída por 4 questões de resposta fechada, sendo estas “Sinto a boca seca durante as refeições”, “Sinto a boca seca”, “Tenho dificuldade em comer alimentos secos”, “Tenho dificuldade em engolir certos alimentos”, “Sinto os lábios secos”. Para estas, as respostas possíveis são “Nunca”, “Ocasionalmente” e “Com Frequência”.

Para cada uma das respostas atribui-se uma pontuação sendo que para a resposta “Nunca” a pontuação é de 1 ponto, para a resposta “Ocasionalmente” a pontuação é de 2 pontos e para a resposta “Com Frequência” a pontuação é de 3 pontos. A resposta deve ser assinalada com um (X). No final procede-se ao somatório das pontuações de cada questão, obtendo então um valor que permitirá quantificar a autopercepção da gravidade

de xerostomia.

2.6. Calibração do estudo

Tarefa 6: Calibração do estudo na Clínica Universitária Egas Moniz

A calibragem consiste na prévia elaboração dos meios e métodos que serão utilizados na investigação, para que os critérios de diagnósticos utilizados no futuro, estejam dentro dos padrões definidos, mantendo-se inalteráveis no decorrer da investigação.

Assim, a calibragem deverá ser realizada pelo proponente do futuro projeto de investigação e pelo(a) Professor(a) responsável pela calibração do projeto. Cada um destes deverá realizar os testes necessários em 10 indivíduos escolhidos aleatoriamente de acordo com o(a) Professor(a) orientador.

A calibração é um passo fundamental que precede o início da investigação na Clínica Universitária Egas Moniz, pois visa criar uma melhor homogeneidade e uniformização dos resultados assim como a reduzir os erros na interpretação dos resultados.

Planeamento de um estudo da xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados com aplicação de um estimulador salivar

III. CONCLUSÃO

Um dos principais fluídos presentes no ser humano é a saliva, tendo esta um papel fundamental na manutenção do equilíbrio e saúde da cavidade oral através das suas funções. Quando as glândulas salivares sofrem alterações, pode surgir a disfunção das mesmas, alterações estas que têm um impacto negativo na qualidade de vida.

Uma das disfunções das glândulas salivares mais presentes na população é a xerostomia. Esta podendo ser de várias causas, altera o funcionamento normal da cavidade oral assim como o bem-estar geral e qualidade de vida. O fator mais associado à xerostomia é a polimedicação, que tem vindo a aumentar como consequência do envelhecimento da população e a sua necessidade para o uso de fármacos.

Tendo em conta, que a polimedicação e o consumo crónico de medicamentos são a principal causa de xerostomia, é fundamental que seja feita uma maior abordagem a nível científico dentro deste tema, pois atualmente, existe pouca evidência científica. Como tal, continuar a estudar a prevalência da xerostomia, quer na faixa etária como os fármacos que são indutores de xerostomia é importante para desenvolver estratégias para o seu tratamento.

Assim, criar estratégias para um correto diagnóstico, com os meios essenciais para o mesmo é fundamental para se prosseguir com a abordagem terapêutica mais correta para cada caso. A utilização de uma abordagem multidisciplinar é fundamental para o tratamento da mesma, com recurso a alterações na medicação caso necessário por parte do médico, prescrição de medidas preventivas para melhorar a qualidade de vida por parte do médico dentista, assim como recorrer a alterações dietéticas por parte do nutricionista.

Como medidas terapêuticas existem vários sialagogos que podem ser utilizados. Os de uso sistémico são os que mostram maior eficácia, no entanto devido às suas contraindicações, efeitos adversos e possíveis interações medicamentosas não são utilizados como uma primeira abordagem terapêutica. Os sialagogos de uso tópico devido à sua segura eficácia têm vindo cada vez mais a ser utilizados como primeira linha de tratamento. Porém estes precisam de mais estudos científicos, que comprovem a eficácia dos mesmos.

Pelo que o uso dos estimuladores salivares em doentes polimedicados e saudáveis a fim de verificar a sua eficácia é importante no desenvolvimento deste tema.

O planeamento do projeto de investigação, sem conceção, tem como finalidade, a organização do estudo, assim como o desenvolvimento e estabelecimento dos passos a realizar no futuro trabalho. Pois é bastante comum, iniciar-se projetos e a sua gestão, saltando toda a fase de desenvolvimento do esboço do projeto e da sua viabilidade.

O objetivo da realização de um planeamento, é poder conferir ao futuro autor desse estudo a visão de como se encontra o projeto, bem como o seu desenvolvimento. Pelo que é importante dividir o futuro projeto em várias tarefas organizadas de forma sequencial, para que o futuro autor do mesmo aquando da sua realização tenha uma visão mais clara e concisa do trabalho que visa desenvolver. A planificação do mesmo, servirá como um auxílio para a execução das tarefas assim como para a realização do futuro projeto.

Ou seja, o enquadramento de um projeto, serve como um estudo para verificar a sua viabilidade e possibilidade para a sua realização científica no futuro, tendo em conta vários aspetos desde o seu desenvolvimento, técnicas, e recursos financeiros, podendo ainda ajudar a detetar algum risco ou falha para o mesmo.

A elaboração dos materiais e métodos, assim como a descrição das técnicas, matérias e parâmetros a serem utilizados, no fundo servirá como um “protocolo” a seguir, sendo uma vantagem do seu planeamento.

Seguindo o planeamento realizado neste estudo através da realização das tarefas e passos descritos, um futuro autor do trabalho irá alcançar os objetivos propostos pelo futuro projeto de investigação, estudo da xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados com aplicação de um estimulador salivar.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Abdel Razek, A. A. K., & Mukherji, S. K. (2018). Imaging of Minor Salivary Glands. *Neuroimaging Clinics of North America*, 28(2), 295–302. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2018.01.008>
- Alajbeg, I., Falcão, D. P., Tran, S. D., Martín-Granizo, R., Lafaurie, G. I., Matranga, D., ... Zunt, S. L. (2012). Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: A long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(6), 773–781. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.01.012>
- Amaral, J. P. de A. R., Marques, D. N. da S., Thomson, W. M., Vinagre, A. R. R., & da Mata, A. D. S. P. (2017). Validity and reliability of a Portuguese version of the Summated Xerostomia Inventory-5. *Gerodontology*, 35(1), 33–37. <https://doi.org/10.1111/ger.12313>
- Beale, T., & Madani, G. (2006). *Anatomy of the Salivary Glands*. 436–439. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2006.09.001>
- Bradley, P. J., & Frcs, M. B. A. (2018). PT US CR. *Operative Techniques in Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.otot.2018.06.006>
- Carpenter, G. H. (2013). The Secretion, Components, and Properties of Saliva. *Annual Review of Food Science and Technology*, 4(1), 267–276. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-030212-182700>
- Chen, Z., Feng, S., Pow, E. H. N., Lam, O. L. T., Mai, S., & Wang, H. (2015). Organic anion composition of human whole saliva as determined by ion chromatography. *Clinica Chimica Acta*, 438, 231–235. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.027>
- Chaves, J. (2018). *Estudo da xerostomia em indivíduos polimedicados*. Retrieved from <http://hdl.handle.net/10400.26/25583>
- Chiappin, S., Antonelli, G., Gatti, R., & De Palo, E. F. (2007). Saliva specimen: A new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. *Clinica Chimica Acta*, 383(1–2), 30–40. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.011>
- Chou, R., Peterson, K., & Helfand, M. (2004). *Comparative Efficacy and Safety of Skeletal Muscle Relaxants for Spasticity and Musculoskeletal Conditions : A*

- Systematic Review*. 28(2). <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.002>
- Cuevas-Córdoba, B., & Santiago-García, J. (2014). Saliva: A fluid of study for OMICS. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, 18(2), 87–97. <https://doi.org/10.1089/omi.2013.0064>
- Dawes, C., Pedersen, A. M. L., Villa, A., Ekström, J., Proctor, G. B., Vissink, A., ... Wolff, A. (2015). The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of Oral Biology*, 60(6), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2015.03.004>
- de Almeida, P. D. ., Grégio, A. M. T., Machado, M. A. N., de Lima, A. A. ., & Azevedo, L. R. (2008). Saliva Composition and Functions : A comprehensive review. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 9(3), 72–80.
- de Paula, F., Teshima, T. H. N., Hsieh, R., Souza, M. M., Nico, M. M. S., & Lourenco, S. V. (2017). Overview of Human Salivary Glands: Highlights of Morphology and Developing Processes. *Anatomical Record*, 300(7), 1180–1188. <https://doi.org/10.1002/ar.23569>
- Delli, K., Fred K.L. Spijkervet, Kroese, F. G. M., Bootsma, H., & Vissink, A. (2014). Xerostomia. *Monogr Oral Sci. Basel*, 24, 109–125. https://doi.org/10.1007/978-3-319-58335-8_16
- Diz Dios, P., & Scully, C. (2014). Antiretroviral therapy: Effects on orofacial health and health care. *Oral Diseases*, 20(2), 136–145. <https://doi.org/10.1111/odi.12093>
- Dmochowski, R. R., & Gomelsky, A. (2011). Update on the treatment of overactive bladder. *Current Opinion in Urology*, 21(4), 286–290. <https://doi.org/10.1097/MOU.0b013e3283468da3>
- Ekstrom, J., Khosravani, N., Castagnola, M., & Messana, I. (2012). Saliva and the control of its secretion. *Dual Energy CT in Clinical Practice*, 61–66. https://doi.org/10.1007/174_2011_481
- Eviö, S., Tarkkila, L., Sorsa, T., Furuholm, J., Välimäki, M. J., Ylikorkala, O., ... Meurman, J. H. (2006). Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Diseases*, 12(2), 187–193. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01186.x>

- Falcão, D. P., da Mota, L. M. H., Pires, A. L., & Bezerra, A. C. B. (2013). Sialometry: Aspects of clinical interest. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 53(6), 525–531. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2013.03.001>
- Feher, J. (2017). Mouth and Esophagus. *Quantitative Human Physiology*, 771–784. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-800883-6.00077-x>
- Freye, E., Baranowski, J., & Latasch, L. (2001). Dose-related effects of controlled release dihydrocodeine on oro-cecal transit and pupillary light reflex: A study in human volunteers. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 51(1), 60–66.
- Furness, S., Bryan, G., Mcmillan, R., Birchenough, S., & Worthington, H. V. (2013). Interventions for the management of dry mouth: Non-pharmacological interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013(9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009603.pub3>
- Furness, S., Worthington, H. V., Bryan, G., Birchenough, S., & McMillan, R. (2011). Interventions for the management of dry mouth: topical therapies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd008934.pub2>
- Gil-Montoya, J. A., Silvestre, F. J., Barrios, R., & Silvestre-Rangil, J. (2016). Treatment of xerostomia and hyposalivation in the elderly: A systematic review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(3), e355–e366. <https://doi.org/10.4317/medoral.20969>
- Gilron, I., Bailey, J. M., Tu, D., Holden, R. R., Jackson, A. C., & Houlden, R. L. (2009). Nortriptyline and gabapentin , alone and in combination for neuropathic pain : a double-blind , randomised controlled crossover trial. *The Lancet*, 374(9697), 1252–1261. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61081-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61081-3)
- Gómez-Moreno, G., Aguilar-Salvatierra, A., Guardia, J., Uribe-Marioni, A., Cabrera-Ayala, M., Delgado-Ruiz, R. A., & Calvo-Guirado, J. L. (2013). The efficacy of a topical sialogogue spray containing 1% malic acid in patients with antidepressant-induced dry mouth: A double-blind, randomized clinical trial. *Depression and Anxiety*, 30(2), 137–142. <https://doi.org/10.1002/da.22017>
- Gómez-Moreno, G., Guardia, J., Aguilar-Salvatierra, A., Cabrera-Ayala, M., de-Val, J. E. M. S., & Calvo-Guirado, J. L. (2013). Effectiveness of malic acid 1% in patients with xerostomia induced by antihypertensive drugs. *Medicina Oral, Patologia Oral*

- y *Cirurgia Bucal*, 18(1). <https://doi.org/10.4317/medoral.18206>
- Gordon, A., Callaghan, D., Spink, D., Cloutier, C., Dzungowski, P., O'Mahony, W., ... Michalko, K. J. (2010). Buprenorphine transdermal system in adults with chronic low back pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study, followed by an open-label extension phase. *Clinical Therapeutics*, 32(5), 844–860. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2010.04.018>
- Hening, W. A., Allen, R. P., Ondo, W. G., Walters, A. S., Winkelman, J. W., Becker, P., ... Schollmayer, E. (2010). Rotigotine improves restless legs syndrome: A 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial in the United States. *Movement Disorders*, 25(11), 1675–1683. <https://doi.org/10.1002/mds.23157>
- Holmberg, K. V., & Hoffman, M. P. (2014). Anatomy, biogenesis and regeneration of salivary glands. *Saliva: Secretion and Functions*, 24, 1–13. <https://doi.org/10.1159/000358776>
- Hopcraft, M., & Tan, C. (2010). Xerostomia: an update for clinicians. *Australian Dental Journal*, 55(3), 238–244. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x>
- Keswani, S. G., Balaji, S., Le, L. D., Leung, A., Parvadia, J. K., Frischer, J., ... Crombleholme, T. M. (2013). Role of salivary vascular endothelial growth factor (VEGF) in palatal mucosal wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 21(4), 554–562. <https://doi.org/10.1111/wrr.12065>
- Looström, H., Åkerman, S., Ericson, D., Tobin, G., & Götrick, B. (2011). Tramadol-induced oral dryness and pilocarpine treatment: Effects on total protein and IgA. *Archives of Oral Biology*, 56(4), 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2010.10.019>
- Martín-Piedra, M. A., Aguilar-Salvatierra, A., Herrera, D., & Gómez-Moreno, G. (2011). Effectiveness of a recent topical sialogogue in the management of drug-induced xerostomia. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 3(4), 268–273. <https://doi.org/10.4317/jced.3.e268>
- Millsop, J. W., Wang, E. A., & Fazel, N. (2017). Etiology, evaluation, and management of xerostomia. *Clinics in Dermatology*, 35(5), 468–476. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2017.06.010>
- Montgomery-Cranny, J., Hodgson, T., & Hegarty, A. M. (2014). Aetiology and management of xerostomia and salivary gland hypofunction. *British Journal of*

- Hospital Medicine*, 75(9), 509–514. <https://doi.org/10.12968/hmed.2014.75.9.509>
- Navazesh, M., & Kumar, S. K. S. (2008). Measuring salivary flow. *The Journal of the American Dental Association*, 139(May), 35S–40S. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0353>
- Niklander, S., Veas, L., Barrera, C., Fuentes, F., Chiappini, G., & Marshall, M. (2017). Risk factors, hyposalivation and impact of xerostomia on oral health-related quality of life. *Brazilian Oral Research*, 31(0), 1–9. <https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2017.vol31.0014>
- Nizamuddin, I., Koulen, P., & McArthur, C. P. (2018). Contribution of HIV infection, AIDS, and antiretroviral therapy to exocrine pathogenesis in salivary and lacrimal glands. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092747>
- O’Sullivan, E. M., & Higginson, I. J. (2010). Clinical effectiveness and safety of acupuncture in the treatment of irradiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer: A systematic review. *Acupuncture in Medicine*, 28(4), 191–199. <https://doi.org/10.1136/aim.2010.002733>
- Osailan, S., Pramanik, R., Shirodaria, S., Challacombe, S. J., & Proctor, G. B. (2011). Investigating the relationship between hyposalivation and mucosal wetness. *Oral Diseases*, 17(1), 109–114. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01715.x>
- Pedersen, A. M. L., Sørensen, C. E., Proctor, G. B., Carpenter, G. H., & Ekström, J. (2018). Salivary secretion in health and disease. In *Journal of Oral Rehabilitation* (Vol. 45). <https://doi.org/10.1111/joor.12664>
- Plemons, J. M., Al-Hashimi, I., & Marek, C. L. (2014). Managing xerostomia and salivary gland hypofunction: Executive summary of a report from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 145(8), 867–873. <https://doi.org/10.14219/jada.2014.44>
- Proctor, G. B. (2016). The physiology of salivary secretion. *Periodontology 2000*, 70(1), 11–25. <https://doi.org/10.1111/prd.12116>
- Proctor, G. B., & Carpenter, G. H. (2014). *Salivary Secretion : Mechanism and Neural Regulation*. 24, 14–29. <https://doi.org/10.1159/000358781>
- Roblegg, E., Coughran, A., & Sirjani, D. (2019). Saliva: An all-rounder of our body. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 142(June), 133–141.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.06.016>


- Saleh, J., Antonia, M., Figueiredo, Z., Cherubini, K., & Gonc, F. (2014). *ScienceDirect Salivary hypofunction : An update on aetiology , diagnosis and therapeutics*. 0. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2014.10.004>
- Steigerwald, I., Ller, M. M., Davies, A., Samper, D., Sabatowski, R., Baron, R., ... Kress, H. G. (2012). *Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release for severe, chronic low back pain with or without a neuropathic pain component: results of an open-label, phase 3b study*. 28(6), 911–936. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.679254>
- Tan, E. C. K., Lexomboon, D., Sandborgh-Englund, G., Haasum, Y., & Johnell, K. (2018). Medications That Cause Dry Mouth As an Adverse Effect in Older People: A Systematic Review and Metaanalysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 66(1), 76–84. <https://doi.org/10.1111/jgs.15151>
- Tanasiewicz, M., Hildebrandt, T., & Obersztyn, I. (2016). Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 25(1), 199–206. <https://doi.org/10.17219/acem/29375>
- Tayebati, S. K., Nittari, G., Mahdi, S. S., Ioannidis, N., Sibilio, F., & Amenta, F. (2017). Identification of World Health Organisation ship's medicine chest contents by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification codes. *International Maritime Health*, 68(1), 39–45. <https://doi.org/10.5603/IMH.2017.0007>
- Thomson, W. M. (2015). Dry mouth and older people. *Australian Dental Journal*, 60(S1), 54–63. <https://doi.org/10.1111/adj.12284>
- Turner, M. D. (2016). Hyposalivation and Xerostomia. Etiology, Complications, and Medical Management. *Dental Clinics of North America*, 60(2), 435–443. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2015.11.003>
- Vigarios, E., Epstein, J. B., & Sibaud, V. (2017). *Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors*. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3629-4>
- Viljakainen, S. (2016). *Xerostomia among older home care clients*. 12–14. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12210>
- Villa, A., Wolff, A., Narayana, N., Dawes, C., Aframian, D. J., Lynge Pedersen, A. M.,

- ... Proctor, G. (2016). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction. *Oral Diseases*, 22(5), 365–382. <https://doi.org/10.1111/odi.12402>
- Villa, Alessandro, Connell, C. L., & Abati, S. (2014). Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, 45–51. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S76282>
- Villa, Alessandro, Wolff, A., Aframian, D., Vissink, A., Ekström, J., Proctor, G., ... Pedersen, A. M. L. (2015). World Workshop on Oral Medicine VI: a systematic review of medication-induced salivary gland dysfunction: prevalence, diagnosis, and treatment. *Clinical Oral Investigations*, 19(7), 1563–1580. <https://doi.org/10.1007/s00784-015-1488-2>
- Visvanathan, V., & Nix, P. (2010). Managing the patient presenting with xerostomia: A review. *International Journal of Clinical Practice*, 64(3), 404–407. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02132.x>
- Wang, F. Z., Shen, X. F., Liu, Y. S., Xu, S. Q., & Guo, X. R. (2009). Continuous infusion of butorphanol combined with intravenous morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy: A randomized, double-blind controlled trial. *European Journal of Anaesthesiology*, 26(1), 28–34. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32831a6aa2>
- Weerts, A., Pattyn, N., Heyning, P. Van de, & Wuyts, F. (2014). Evaluation of the effects of anti-motion sickness drugs on subjective sleepiness and cognitive performance of healthy males. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0269881113516201>
- Wigal, T., Brams, M., Gasior, M., Gao, J., & Giblin, J. (2011). Effect size of lisdexamfetamine dimesylate in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgraduate Medicine*, 123(2), 169–175. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.03.2275>
- Wolff, A., Joshi, R. K., Ekström, J., Aframian, D., Pedersen, A. M. L., Proctor, G., ... Dawes, C. (2016). *A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI*. <https://doi.org/10.1007/s40268-016-0153-9>
- Yu, C., Jimmy, W., Head, D., Surgery, N., & Hospital, Q. M. (2019). Salivary Glands,

Anatomy and Histology. In *Encyclopedia of Gastroenterology, 2nd Edition* (2nd ed.). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65939-1>

V. ANEXOS

Anexo 1:


INSTITUTO EGAS MONIZ
Consentimento Informado
Código | IMP:EM,PE,17_02

Monte de Caparica, 04 de fevereiro de 2019

Exmo.(a) Sr.(a),

No âmbito do Mestrado Integrado de Medicina Dentária na Unidade Curricular de Orientação Tutorial de Projeto Final subordinado ao tema: "Estudo da xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados, antes e depois da aplicação de um estimulante salivar", sob a orientação do Prof. Doutora Cecilia Rozan.

O Estudo irá decorrer nas instalações da Clínica Dentária Egas Moniz, abrangendo os doentes que frequentam a Clínica Dentária Egas Moniz, do(a) Instituto Universitário Egas Moniz.

Solicita-se a sua autorização para:

- Participar no "Estudo da xerostomia em indivíduos saudáveis e polimedicados, antes e depois da aplicação de um estimulante salivar";
- Responder ao questionário de qualidade de vida na perceção da boca seca.
- Ser observado na cavidade oral, com recurso a material básico de inspeção e observação;
- Fornecer saliva, para avaliação quantitativa do seu fluxo (através da técnica da saliva estimulada e não estimulada);

A fim de esclarecer a minha decisão recebi, e bem compreendi, as informações seguintes:

1. Todos os dados recolhidos antes durante e após o estudo serão mantidos confidenciais, sendo utilizados somente os que se manifestem essenciais ao estudo em causa; será mantido o meu anonimato, perante os investigadores principais do projeto e os dados serão tratados de forma anónima;

O estudo tem como objetivo contribuir de uma forma direta e indireta para a formação do aluno em causa, sendo parte integrante do seu trabalho final de curso, no Mestrado Integrado em Medicina Dentária do Instituto Universitário Egas Moniz.



EGAS MONIZ

Consentimento Informado

Código | IMP:EM.PE.17_02

2. Não serão efetuados procedimentos clínicos invasivos ou outros;
3. Poderei em qualquer momento pedir informação complementar ao investigador e se o desejar, parar a minha participação sem suportar nenhuma responsabilidade;
4. Conservo todos os meus direitos garantidos na lei;
5. O meu consentimento não libera em nada os investigadores responsáveis deste trabalho das suas responsabilidades, no que diz respeito à investigação biológica e ética;

Deste modo permitirei:

1. Fornecer um certo número de dados pessoais e clínicos, presentes nos formulários preparados para esse fim;
2. Que seja observado (a), na cavidade oral;
3. Fornecer saliva, para avaliação quantitativa do seu fluxo (através da técnica da saliva estimulada e não estimulada);

Este estudo pode trazer benefícios tais como, contribuir para o:

- Estudo da xerostomia, estudando os domínios da auto-avaliação em saúde oral e sua relação com a medicação;

A informação recolhida destina-se unicamente a tratamento estatístico e/ou publicação. O Orientando está obrigado ao anonimato e confidencialidade dos sujeitos.



EGAS MONIZ

Consentimento Informado

Código | IMP:EM.PE.17_02

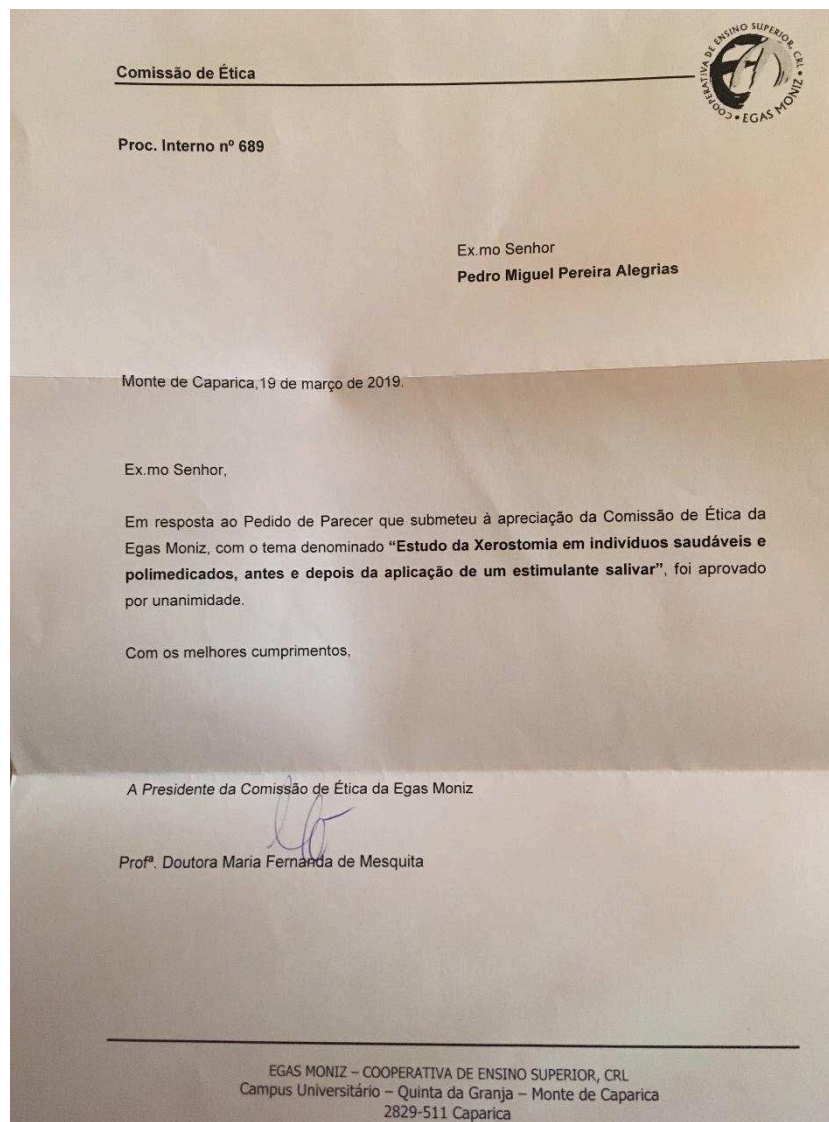
Aceito participar nesta investigação nas condições acima referidas e Autorizo a recolha, escolha e tratamento dos dados, que se mantem confidenciais e sob anonimato, apenas por pessoas mandatadas pela Prof. Doutora Cecília Rozan.

(Riscar o que não interessa)


ACEITO/NÃO ACEITO participar neste estudo, confirmando que fui esclarecido sobre as condições do mesmo e que não tenho dúvidas.

(Assinatura do participante ou, no caso de menores, do pai/mãe ou tutor legal)

Anexo 2:



Anexo 3:


INSTITUTO
UNIVERSITÁRIO
EGAS MONIZ

*ESTUDO DA XEROSTOMIA EM INDIVÍDUOS SAUDÁVEIS E POLIMEDICADOS, ANTES E
DEPOIS DA APLICAÇÃO DE UM ESTIMULANTE SALIVAR*

Questionário de qualidade de vida na percepção da boca seca:

Nº Processo: _____
Data de Nascimento: _____

Marque com um (X) a resposta correspondente à pergunta.

Com que frequência sente a boca seca?

☐ Nunca
☐ Ocasionalmente
☐ Com frequência
☐ Sempre

Questão	Nunca (1)	Ocasionalmente (2)	Com Frequência (3)
Sinto a boca seca durante as refeições			
Sinto a boca seca			
Tenho dificuldade em comer alimentos seco			
Tenho dificuldade em engolir certos alimentos			
Sinto os lábios secos			
Pontuação total			